Aus der staatl. Hebammenschule u. 1. Frauenklinik Bamberg.
Leitg. Prof. Dr. W. Lüttge.

Die Mutterkornforschung,

ihre geschichtliche Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der neuesten Ergebnisse

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin

verfaßt und

der Hohen Medizinischen Fakultät der

Friedrich - Alexanders - Universität

zu Erlangen

vorgelegt von

Hermann Brütting

aus Lichtenfels (Obfr.)

Tag der mündl. Prüfung:

26. 6. 1937

Buchdruckerei Johann Nagengast, Bamberg

1937/256

Referent: Prof. Dr. Konrad Schübel.

Dekan: Prof. Dr. Richard Greving.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Kenntnis der vielseitigen und, im besonderen Maße, der uteruserregenden Wirkungen des Mutterkorns ist zweifellos durch die, früher auch in Mitteleuropa, so verheerend auftretenden Mutterkornepidemien gewonnen worden. Sie waren es auch, die einen Erklärungsversuch des Ergotismus veranlaßten. Dabei ging die toxikologische Orientierung in der Erkennung der wirksamen Bestandteile des Mutterkorns der pharmakologischen naturgemäß weit voraus. Zur vollständigen Darlegung des Mutterkornproblems erscheint deshalb eine Einführung in die Entwicklung des Pilzes in der Natur nicht unangebracht. Wir verstehen, wie allseits bekannt, unter Mutterkorn (secale cornutum) das Dauermycel von claviceps purpurea. Es ist ein walzenförmiger, hornartig gebogener, schwarz violetter, innen weißer Körper. Wir entdecken ihn öfters an Stelle von Körnern, in der Getreideähre zur Zeit ihrer Reife. Es sind dies die Sklerotien oder die Dauerformen des Pilzes, die, wenn sie zu Boden fallen, mit Hilfe reichlicher Fettstoffe eine Winterruhe durchmachen. Sobald die warme Witterung eintritt, treiben diese Sklerotien langgestielte Pilzköpfchen. An ihrer Oberfläche sind zahlreiche Fruchtkörper, sog. Perithecien, die in schlauchförmigen Gebilden fadenartige Sporen, sog. Ascosporen bilden. Diese können durch den Wind leicht verweht werden und somit die offene Getreideblüte infizieren. Das Mycel, das aus den Sporen entsteht, zerstört den Fruchtknoten der Roggenblüte vollständig. An seine Stelle tritt ein schmutzig weißer, käseartig weicher und an der Oberfläche von zahlreichen Furchen durchzogener Pilzkörper. Dieser bildet an Seitenfäden massenhaft Sporen(-Conidien), die von der Unterlage alsbald abgeschnürt werden. Gleichzeitig scheidet das Mycel einen süßen Saft, den sog. Honigtau, aus, der von den abgeschnürten Conidien stark durchsetzt ist. Durch Insekten droht dann dem Getreide eine ebenso große zweite Infektionsgefahr. Aus der infizierten Blüte bildet sich dann bis zur Zeit der Reife, der Erntezeit, das aus dicht beieinanderliegenden Hyphenfäden bestehende Sklerotium, das Mutterkorn.

Es ist selbstverständlich, daß die Gefahr einer Epidemie durch das Mutterkorn bei uns durch die bahnbrechenden hygienischen Maßnahmen soviel wie gebannt ist. In vielen anderen

Ländern jedoch, in denen die hygienischen Verhältnisse unzureichend sind, oder in Zeiten der Not, in denen das Getreide meist schlecht gereinigt wurde, ist es auch noch in der jüngsten Zeit zu Epidemien gekommen, die eine Unmenge von Opfern forderten. Kobert gibt in seinem Werk „Historische Studien aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat" Bd. I, 1, 1889, an, daß die Epidemien des Jahres 994 etwa 40000 und die des Jahres 1129 mindestens 14000 Todesopfer forderten. Es ist jedoch bei der Unsicherheit der Aufzeichnungen aus dieser Zeit zweifelhaft, ob der Ergotismus allein an dem massenhaften Hinsterben der Menschen schuld war, oder ob noch andere Ursachen, z. B. Infektionskrankheiten, hinzukamen. In manchen Epidemien des Mittelalters scheint jedoch tatsächlich das Mutterkorn seine schrecklichste Macht in Form der Vergiftung entfaltet zu haben; denn die Beschreibungen, die in diesen Fällen gegeben werden, stimmen mit den heute einwandfrei festgestellten Symptomen weitgehend überein. Der Kuriosität halber sei, aus Kobert, eine Beschreibung auszugsweise wiedergegeben: Flodoardus von Reims gibt hier eine Darstellung von der gangränösen Epidemie des Jahres 945. „In und um Paris ergriff die Feuerplage (Antoniusfeuer) die verschiedenen Glieder des menschlichen Leibes, indem diese langsam durch Brand verzehrt wurden, bis endlich der Tod dem Leiden ein Ziel setzte. Einige der Erkrankten kamen mit dem Leben davon, da sie gewisse heilige Stätten besuchten. In Paris selbst wurden eine größere Anzahl in der Notre Dame-Kirche geheilt, und zwar in der Art, daß alle, die dorthin gelangen konnten, von Hugo von Capet gespeist wurden und von der Pest bewahrt wurden. Als von diesen einige nach Heilung des Brandes wieder in ihre Behausung zurückkehren wollten oder schon zurückgekehrt waren, brach die Brandkrankheit wieder aus. Sie kehrten zur Kirche zurück und wurden wieder geheilt." Obwohl der Schluß, den Kobert zieht, daß die Darreichung mutterkornfreien Brotes allein das schwere chronische Krankheitsbild in einer relativ kurzen Zeit so entscheidend beeinflußte, zu Recht besteht, kann heute nicht mehr entschieden werden. Gegen Ende des 16. Jahrhunderts, als das Mutterkorn in Ursache und Wirkung näher bekannt war, haben die Epidemien abgenommen und doch wurden kleinere Landstriche immer wieder heimgesucht. In Deutschland z. B. trat die konvulsivische Form im 19. Jahrhundert gegen 20 mal auf. Gesetzesbestimmungen, die das Auslesen des Mutterkorns aus dem Getreide forderten, taten dann auch das ihre zur Eindämmung der Gefahr. Daß es oft nötig war, wird von Kobert belegt, indem er feststellt, daß in den 80er Jahren in Rußland die Ernte einiger Gegenden bis zu 1 Drittel

aus Mutterkorn bestand. Einwandfrei dürfte heute wohl die Entstehungsursache solcher Mutterkornepidemien geklärt sein. Durch Kauen der Sklerotien, durch verunreinigtes Getreide und damit durch Genuß von Brot usw. — teilweise aus Unkenntnis, teilweise auch in Notzeiten aus einer gewissen Gleichgültigkeit heraus, wurde die Reinigung des Getreides unterlassen — jedoch auch durch zu gehäufte therapeutische Anwendung wird eine meist chronische, jedoch auch in sehr vielen Fällen akut verlaufende Vergiftung des menschlichen Körpers hervorgerufen, der Ergotismus. Neben seltenen komplizierten Krankheitsbildern, unter anderen die Fehlgeburt bei schwangeren Frauen, unterscheiden wir besonders 2 Formen des Ergotismus, den

Ergotismus gangraenosus, Brandseuche, und den
Ergotismus convulsivus, Krampfseuche.

Die gangränöse Form wird beschrieben als Erkrankung, die mit Erbrechen und Durchfall beginnt, worauf sich nach einigen Tagen die eigentlichen Erscheinungen der Vergiftung, die Gangrän, einstellen. Die Haut des befallenen Körperteils wird an der Peripherie blauschwarz, die Epidermis hebt sich ab. Bei stärkeren Vergiftungen kann es zum trockenen Brand, der Mumifikation ganzer Glieder, kommen, wobei sich, anfangs unter heftigen Schmerzen, später unter vollständiger Gefühllosigkeit, die befallenen Glieder, selbst Arme und Beine regelrecht ablösen können.

Die konvulsivische Form beginnt mit ähnlichen Symptomen, doch treten in der Folgezeit äußerst schmerzhafte Muskelkontraktionen, besonders in den Extremitäten auf, die schließlich einen ausgesprochen epileptiformen Charakter annehmen, jedoch, im Gegensatz dazu, stundenlang andauern können. Als Folgen stellen sich schwerste Störungen des gesamten Nervensystems ein. Daß starke Mutterkornvergiftungen meist zum Tod führen, ist in der obigen Beschreibung der epidemischen Vergiftungen wohl mehr als anschaulich dargetan worden. Dank der unermüdlichen, genauen wissenschaftlichen Untersuchung und Erforschung des Mutterkorns, deren Werdegang in dieser Arbeit kurz dargelegt werden soll, ist aus dem ehemals gefährlichen Volksfeind immer mehr ein in der Hand des Arztes äußerst wertvolles Heilmittel geworden.

Das Mutterkorn verdankt seine große Bedeutung im Arzneischatz vor allen Dingen seiner bisher von keinem Mittel erreichten langanhaltenden kontrahierenden und blutstillenden Wirkung auf den menschlichen Uterus. Es vermag dessen glatte Muskulatur zur Kontraktion zu bringen und dadurch die in ihr verlaufenden Arterien wie Venen förmlich abzubinden, während anderer-

seits eine kontrahierende Wirkung auf die Gefäßwände eine Verengerung der Arterien selbst herbeiführen soll. Andere Wirkungsgebiete in der Geburtshilfe, Gynäkologie und inneren Medizin sind zwar wichtig und mannigfaltig, reichen jedoch in ihrer Bedeutung an das eben erwähnte Anwendungsgebiet bei weitem nicht heran.

Wie weit die erste Kenntnis der Mutterkornwirkung auf den Uterus zurückliegt, ist aus der Literatur nicht festzustellen. G. Barger hat in seiner gründlichen und gerade in Bezug auf Literaturangaben äußerst wertvollen Zusammenfassung der geschichtlichen Daten über die ersten Anfänge der Mutterkornforschung in seinem Vortrage „Ergot, its history and chemistry" (Pharmaceutical Journal and Pharmacist, November 1920, p. 470) folgendes ausgeführt:

Die ersten bestimmten und unmißverständlichen Berichte über Mutterkorn sind in den Pflanzenbüchern (herbals) der 2. Hälfte des 16. Jahrhunderts enthalten. An vorderster Stelle ist Adam Lonicer's „Kräuterbuch" in der Ausgabe 1582 zu nennen, in welchem in einem Anhang zum Kapitel: „Über Rocken oder Korn, lat. Siligo", eine Notiz „von den Kornzapffen, lat. Clavi siligonis" zu finden ist. Darin wird das Vorkommen des Mutterkorns beim Roggen beschrieben und auch sein Gebrauch als Wehenmittel, als uteruskontrahierendes Mittel, durch die Hebammen erwähnt. Verschieden seien die Dosen, jedoch meist 3 grains der zermahlenen Sklerotien. In Bezug auf eine Dissertation von Heusinger (Marburg 1856), der in noch älteren Ausgaben dieses Werkes Berichte über Mutterkorn gefunden haben will, konnte Barger keine weiteren Aufzeichnungen finden. Einen weiteren Bericht aus dem Jahre 1588 findet Barger in der Beschreibung des Harz-Waldes in Johannes Thalius' „Sylva Hercynia". In der von Camerarius bearbeiteten Ausgabe ist ein Artikel über die Krankheit des Roggens enthalten: „In Thuringia vulgo vocatum vitii hoc genus mater secalis (utuntur etiam ea ad sistendum sanguinem) . . . . . eodem, inquam, modo vitii ea, anno LXXV in hac festura secalina abservavi verum tempore florescentiae ipsius anno illo coposiae erant pluviae et postea succedebat calor solis fervidior." Es wird gesagt, daß man in Thüringen diese Art fehlerhaften Wuchses gewöhnlich Mutterkorn, oder Rockenmutter nennt, (welches auch als Blutstillungsmittel verwendet wird) . . . . . die Art und Weise des Mißwuchses habe ich im Jahre 75 an den Roggenhalmen beobachtet, in diesem Jahre fielen, vornehmlich um die Blütezeit, häufige Regengüsse, auf welche eine gesteigerte Sonnenglut folgte. Danach sind die ersten Beobachtungen 1575 gemacht

worden, weshalb auch Barger daran zweifelt, daß der Termin bezw. Datum Heusingers (1558) richtig ist. Eine weitere Erwähnung des Mutterkorns findet Barger in der Schrift „Phytopinax" von C. Bauhin, Basel 1596, in der von einem secale luxurians die Rede ist. Der Autor bezieht die Kenntnis von Lonicer, Thalius und angeblich von Plinius. In anderen modernen Werken ist von Camerarius als Erstem, der Mutterkorn beschrieb, die Rede. Dies ist, wie Barger sagt, jedoch ein Irrtum, da der Gebrauch von Mutterkorn schon 100 Jahre vorher erwähnt wurde. In seinem Pflanzenbuch aus dem Jahre 1597 berichtet John Gerard über Mutterkorn: . . . . . when taken in wine stayeth the fluxes of the matrix, und hat damit schon die therapeutische Verwendbarkeit angedeutet.

Im weiteren Verlauf der Arbeit über Mutterkorn und Ergotismus kommt Barger auf die Namengebung: Antonius-Feuer, ignis sacer, sowie auf den Zusammenhang der Brandseuche mit Mutterkorn zu sprechen. Unter Zuhilfenahme einer bedeutenden Arbeit von E. Ehlers (Ignis sacer et Sancti Antonii, Kopenhagen 1895) wird von Barger festgestellt, daß es unmöglich ist zu sagen, was eigentlich der lateinische Ausdruck ignis sacer bezeichnen sollte. Im 9.—12. Jahrhundert sei der Ausdruck für eine Seuche, die oft in diesem Zeitraum in Europa aufgetreten sein soll, gebräuchlich gewesen. Später soll ignis sacer durch ignis Sancti Antonii, also Skt. Antoniusfeuer, ersetzt worden sein. Zur Unterstreichung seiner Arbeit bringt Ehlers in seiner Abhandlung einen Holzschnitt aus dem „Feldtbuch der Wundtartzney" von Hanns von Gerssdorf, Straßburg 1535, der die Anflehung des heiligen Antonius durch einen Mann zeigt, der sein rechtes Bein verloren hat und dessen linke Hand von einem Feuer, das symbolisch den Brand darstellen soll, ergriffen ist.

In seiner Aetiologie des Ergotismus bringt Barger die Darstellung einer Epidemie, wie sie im Mittelalter so oft auftraten, und zwar der von 1596, wie sie von den Professoren der Medizin der Universität Marburg erstmals wissenschaftlich zu erfassen versucht wurde. Der Titel dieser Marburger Schrift lautete: Von einer ungewöhnlichen biß anhero in diesen Landen unbekannten Schwachheit, welche der gemeine Mann dieser Ort in Hessen die Kribelkrankheit, Krimpfsucht oder ziehende Seuche nennt. Der Text der Originalausgabe ist 30 Jahre später ins Lateinische und 1675 wieder ins Deutsche übersetzt worden, sodaß dadurch Differenzen in der Darstellung entstehen konnten. Barger bringt aus der Originalausgabe 2 wichtige Punkte, die wesentlich zur Beurteilung der damaligen Auffassung beitrug:

1. Barger stelt hierin fest, daß diese Seuche bis dahin in Deutschland, ja in der Medizin, noch unbekannt war, und

2. daß die Krankheit im Volk 3 Namen hatte: a) Kribelkrankheit, der sich auf die ersten Sensationen in den Gliedern bei Beginn der Krankheit bezieht (Ameisenlaufen), welche die Vorläufer der Gangrän sind, b) Krimpf- bezw. ziehende Seuche, der sich auf die nervösen Symptome (Convulsionen) bezieht. Für die gangränöse Art wurde der Ausdruck Antoniusfeuer auch gebraucht, während die convulsivische Form, wie sie besonders in der Sologne, einem Distrikt in Frankreich, auftrat, auch hiernach den Namen erhielt, convulsio Soloniensis. Nach Barger sind beide Formen durch die Marburger Professoren beschrieben worden, jedoch haben sie nicht im geringsten dazu beigetragen, die verantwortliche Ursache dieser Seuche aufzuklären. Denn sie erwähnten nicht das Mutterkorn als solches, sondern nur verunreinigtes oder schlecht verbackenes Brot, oder Armut und Hunger als letzte Ursache. Die einzigen Beobachtungen, die wirklich Positives brachten, wurden durch Thuillier im Sologne-Distrikt in Frankreich gemacht. Er erkannte endgültig, daß das Mutterkorn die Ursache des Übels ist, daß die Schwere des Krankheitsbildes von der Menge des genossenen Giftes abhängig ist und daß die Krankheit meist nach heißen Sommern und darauffolgenden kalten Wintern auftrat. Dodart und der Sohn Thuilliers vervollständigten dieses Ergebnis durch die Erkenntnis, daß nur frisches Mutterkorn, und dieses lange fortgesetzt genossen, diese Vergiftungserscheinungen hervorrufen könne. Von dem Deutschen Schleger (Cassel) wurde 1772, zur Zeit also, wo diese Erkenntnis schon fast Allgemeingut war und überall anerkannt wurde, jedoch behauptet, „daß Mutterkorn fälschlich als ein Gift und als Ursache der Brandseuche angesehen wird." Auch Vogel (Göttingen 1771) schloß sich dieser Ansicht in seiner „Schutzschrift für das Mutterkorn als angebliche Ursache der sog. Kribelkrankheit" an, da bei früheren Epidemien einigemale eine andere Ursache gefunden worden ist. Leider sind sie durch die im selben Jahr in Deutschland wütende Mutterkornepidemie eines anderen belehrt worden. Die Beschreibungen der einzelnen Epidemien durchzugehen, würde im Rahmen dieser Arbeit jedoch zu weit führen. Die einzelnen Schriften seien daher nur mit dem Titel angegeben: Salerne, ein Arzt aus Orleans, beschreibt die Epidemie des Jahres 1748: „Sur les maladies que cause (?) le seigle ergoté." Read, ein französischer Militärarzt, schrieb „Traité du seigle ergoté." Diese Schrift erschien in Straßburg 1771 und Metz 1774. Der Abt A. Tessier schrieb „Mémoire sur les observations faites en Sologne 1776"

und eine 2. Abhandlung „Traité des maladies des grains“ Paris 1783.

Die Tatsache der namentlichen Anführung des Mutterkorns mit seiner Wirkungsweise in einem „Arzneibuch“ führt zu der Annahme, daß es zum mindesten vorher schon einmal therapeutisch angewendet worden sein mußte. Verfolgen wir diese angegebene Richtung, so begegnen wir wirklich Aufzeichnungen über therapeutische Anwendung des Mutterkorns. Wir sind jedoch umso erstaunter, wenn wir diesen entnehmen, daß es als eine Art Volksheilmittel nur von Hebammen angewandt wurde, bei den Ärzten jedoch durchaus nicht gebräuchlich war. Diese gingen sogar so weit, die Anwendung in der Geburtshilfe zu mißbilligen. Es ist interessant, daß in ganz Hannover noch im Jahre 1778 den Hebammen verboten wurde, Mutterkorn bei der Geburtshilfe anzuwenden. Ob die Hebammen das Mutterkorn in Kenntnis oder Unkenntnis der fürchterlichen Vergiftungserscheinungen bei Überdosierung anwandten, ist natürlich nicht zu überprüfen. Es ist auch kaum anzunehmen, daß die damaligen Ärzte die Wirkung des Mutterkorns auf den Uterus nicht kannten. Sie werden jedoch nur zu gut die Gefahren des Mutterkorns gekannt haben, um es als Kräutlein „Rühr' mich nicht an“ zu betrachten. Auch ist es einleuchtend, daß die Ärzte ihr Hauptaugenmerk der toxikologischen Seite der Droge zuwandten, denn die Verheerungen der oben beschriebenen Epidemien gaben ihnen sicher genug Veranlassung dazu. Sicher werden jedoch Ärzte in der damaligen Zeit vorhanden gewesen sein, die das Mutterkorn, trotzdem es in Acht und Bann war, in der Geburtshilfe anwandten. Ein Lyoner Arzt, namens Desgranges, soll es aber als Erster im Jahre 1777 zum Gebrauche in der Geburtshilfe von Hebammen übernommen haben, (Villeneuve), also eben zu der Zeit, in der der Gebrauch in Hannover verboten wurde.

Der eigentliche Impuls zur wissenschaftlich geburtshilflichen Anwendung scheint jedoch im Jahre 1808 in Amerika gekommen zu sein und zwar durch John Starans' „Account of the Pulvis Paturiens, a remedy for quickening Child-birth.“ Durch diese Abhandlung wurde dann der Stein ins Rollen gebracht, das Mutterkorn unter eine chemisch-pharmakologische Lupe genommen. Abhandlung auf Abhandlung erschien, sodaß von Villeneuve im Jahre 1827 über 90 Abhandlungen gezählt werden konnten.

Wie schon oben erwähnt, zogen es die damaligen Ärzte und vor allen Dingen wissenschaftlich interessierte Apotheker vor, die Droge von der toxischen Seite anzufassen; jetzt, da Sertürner im Jahre 1806 aus dem Opium das Morphin als erstes Alka-

loid entdeckte, und zwar als Hauptträger der Opiumwirkung, und in den Jahren 1817—1820 rasch nacheinander die Entdeckung vieler Alkaloide, wie Narcotin, Strychnin, Chinin, Cinchonin, Coffein, Veratrin usw. gelang, setzt auch die chemisch-pharmazeutische Untersuchung des Mutterkorns ein. Es war Vauquelin, der im Jahre 1817 die erste bedeutende Untersuchung über Mutterkorn veröffentlichte. Seine Arbeit konnte jedoch nicht von dem Erfolg gekrönt werden, wie die vorhergehenden, die zur eindeutigen Entdeckung der oben erwähnten Alkaloide führten. Weder in Bezug auf Alkaloide, die eventuell im Mutterkorn enthalten sein könnten, noch auf dessen wirksame Bestandteile, sagt die Arbeit Vauquelins viel aus. Wie wir sehen werden, hat die Mutterkorndroge bezw. deren aktive Bestandteile viel Kopfzerbrechen gemacht und die bis heute fortgesetzte und noch nicht abgeschlossene Forschung mußte manchen Irrtum aufklären, auf manchem Weg umkehren und neue Wege suchen, bis sie zu den Ergebnissen gelangte, die wir heute als selbstverständlich annehmen. Daß wir in der wissenschaftlichen Erfassung dieser geheimnisvollen Droge weit vorwärts gekommen sind, wird im Laufe dieser Arbeit dargetan; daß jedoch, wie A. Tschirsch in seinem „Handbuch der Pharmakognosie" Bd. III, S. 146 es tut, behauptet werden kann „die Chemie des Mutterkorns ist, trotz 100-jähriger Forschung, immer noch nicht völlig aufgeklärt", beweist nur zu gut, mit welchen Schwierigkeiten die Erforschung der Droge und ihrer wirksamen Substanzen verbunden war und verbunden sein wird.

Unaufhaltsam wurde jedoch die Mutterkornforschung weiterbetrieben. In einer für die damalige Zeit, etwa 1840, äußerst hochstehenden Arbeit von Wiggers wird die Herstellung eines wässerigen Mutterkornextraktes beschrieben. Die ersten, die tatsächlich, auf dieser Arbeit fußend, wirksame und für den Arzt brauchbare Präparate in Form des wässerigen Mutterkornextraktes herstellten, waren die beiden Apotheker Bonjean und etwas später Bombelon. Fast um die gleiche Zeit, um 1845, gelangte der Genter Apotheker Oost zur Ansicht, daß das von ihm hergestellte Mutterkornöl sehr wirksam wäre. Andere behaupteten jedoch das Gegenteil, bestritten zumindest diese Anschauung. In den 60 er Jahren stoßen wir nun erstmals auf eine Vermutung, die wie man glauben sollte, doch schon anfangs des 19. Jahrhunderts,, als die wichtigen oben angeführten Alkaloide entdeckt wurden, hätte auftauchen sollen. Auf Grund der Beobachtung nämlich, daß beim Erhitzen einer ätherischen Lösung von Kali und Mutterkornextrakt, Ammoniak und Trimethylamin erhalten wird, kam Wenzell zu der Ansicht, im Mutterkorn

Alkaloide vorzufinden. Er konnte denn auch zwei unreine, amorphe, wie sich nachher herausstellte, Alkaloidpräparate herstellen, denen er die Namen Ergotin und Ecbolin (das Ausstoßende) gab. Diese beiden Präparate wurden auch alsbald therapeutisch verwendet und wurden in ihrer Wirkung auch von später folgenden Autoren bestätigt. Auf der anderen Seite jedoch konnte durch Wernich 1873 all das nicht unterschrieben werden. Er betrachtete als wirksame Substanz eine Säure, sogenannte Sclerotsäure, die er in langen Untersuchungen und nach mehreren Methoden fand. Seine Ansicht wurde auch durch die Untersuchungen von Dragendorf in der Zeit von 1875—84 und auch durch die seiner Schüler weitgehendst gestützt. Die Entdeckerreihe wird weiter fortgesetzt durch Kobert, der in der Folge wieder eine Säure, die Sphacelinsäure, und ein Alkaloid, das Cornutin, für die allein wirksamen Substanzen des Mutterkorns hielt. Beide haben, laut Untersuchung, die Kobert vornahm, eine Wirkung auf den Uterus. Kobert gab jedoch zu, daß das Cornutin ein unreines Alkaloidgemisch darstellte. Die Wirkung der beiden gefundenen Bestandteile beschrieb er dahingehend, daß Cornutin strychninartige Krämpfe, Sphacelinsäure dagegen Gangrän erzeuge, und daher wohl als die Ursache des Ergotismus convulsivus sive gangränosus anzusehen sei. (Nach Mellanby soll Mangel an Vitamin A in der Nahrung eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Ergotismus convulsivus spielen). In der Folgezeit ist es jedoch keinem Forscher mehr gelungen einen derartig wirksamen Stoff, wie Cornutin, darzustellen, ja Kobert war offenbar nicht mehr imstande, die Darstellung zu wiederholen. Cornutin ist deshalb in Vergessenheit geraten, seine wahre Natur ein ungelöstes Geheimnis geblieben.

Dem Jahre 1875, nachdem also schon über 50 Jahre seit dem ersten Versuch, das Mutterkorn und seine Bestandteile wissenschaftlich zu erfassen, vergangen waren, sollte es vorbehalten bleiben, ein Novum in der Zusammensetzung des Secale zu bringen. Tanret, einem bekannten Pariser Apotheker, der schon damals mehrere einzigartige Beiträge zum Mutterkornproblem lieferte, gelang die Herstellung eines einheitlichen kristallinischen Präparates, das die erste genaue chemische Untersuchung ermöglichte. Er nannte den Stoff „Ergotinin", dessen Beschreibung in seiner Arbeit „Über Ergotinin" von der Academie des Sciences preisgekrönt wurde. Der Züricher C. C. Keller bestätigte Ende der 90er Jahre in seinen Schlußfolgerungen in den wesentlichsten Punkten die Angaben Tanrets. (Schw. Wschr. f. Chemie u. Pharm. 34/121, 1896). Hatten Kobert und Wenzell ihre Vermutung durch die Entdeckung zwar sehr unreiner Alkaloide

bestätigt gefunden, so gebührt Tanret, der im übrigen auch das Ergosterin sowie Ergothionein charakterisierte und eingehend beschrieb, der Ruhm, diese Erkenntnis weiter verfolgt und als erster aus Mutterkorn ein rein kristallisierendes Alkaloid gewonnen zu haben. Wie H. Dale in seinem Vortrag, anläßlich der Int. Med. Woche in Montreux 1935 ausführte, war jedoch das erstmalig gefundene Alkaloid äußerst wenig physiologisch wirksam.

Neben dem kristallinischen Ergotinin erhielt Tanret jedoch noch eine viel größere Menge eines Gemisches von Bestandteilen, die er mit seinen Mitteln nicht auszukristallisieren vermochte. In der Annahme, nur einen anderen Aggregatzustand des kristallinischen Ergotinins vor sich zu haben, nannte er diesen Stoff „amorphes Ergotinin". Man kann annehmen, daß, wie Dale weiter sagt, in dieser amorphen Substanz noch mehr kristallinisches Ergotinin enthalten gewesen sein könnte. Eines kann man nach dem heutigen Stand der Forschung, den wir Barger, Carr, Dale, Krafft, Rothlin und Stoll verdanken, sicher behaupten, daß in diesem Rest noch andere Alkaloide und, bei Ausschluß des fast unwirksamen Ergotinins, beinahe alle wirksamen Alkaloide der von Tanret verwendeten Mutterkornsorte enthalten waren. Hinzugefügt muß werden, daß die Menge der wirksamen Bestandteile, Alkaloide, biogene Amine je nach Art, Wachstum, Standort und Alter der Droge sehr verschieden ist, und daß sogar bei einzelnen Sorten ein Teil der Alkaloide fehlen kann. In seinem oben erwähnten Vortrag vermutet H. Dale weiter, daß möglicherweise die Alkaloide, die heute als die Träger der Mutterkornwirkung schlechthin bezeichnet werden, schon damals in dem „amorphen Ergotinin" enthalten gewesen sein konnten. Wie dem jedoch war, ist hier weniger wichtig. Tanrets Auffassung vom „amorphen Ergotinin" hat aller Wahrscheinlichkeit nach eine Schuld auf sich geladen, nämlich die, daß die nachfolgenden Forscher, den richtigen Weg, in der Droge nach Alkaloiden zu forschen, wieder verließen mit der einleuchtenden Begründung, daß nach der Unwirksamkeit des kristallinischen Ergotinins seine amorphe Abart ebenso wenig Interessantes bieten könne. Die Folge davon war, daß ein Menschenalter in der unfruchtbaren Suche nach wirksamen Stoffen nicht alkaloider Natur verging. Als Ergebnisse dieser Forschungsperiode, in der Hauptsache Stoffe sauerer Natur, erhielten Kobert 1884 die schon oben erwähnte Sphacelinsäure und 1897 Jakoby das Sphacelotoxin, das als saure, harzartige Substanz beschrieben und meist in seiner Verbindung mit einer gelben Substanz, als Chrysotoxin, dargestellt wurde. In beiden Fällen handelt es sich

um amorphe Stoffe, die jedoch nicht in Anspruch nehmen als chemisch reine Substanzen bezeichnet zu werden. Wie Barger, Carr und Dale in genauen physiologisch-chemisch-pharmakologischen Untersuchungen zeigen konnten, beruht die Wirksamkeit beider Substanzen auf Verunreinigungen mit einem hochwirksamen Alkaloid, das später noch behandelt werden soll.

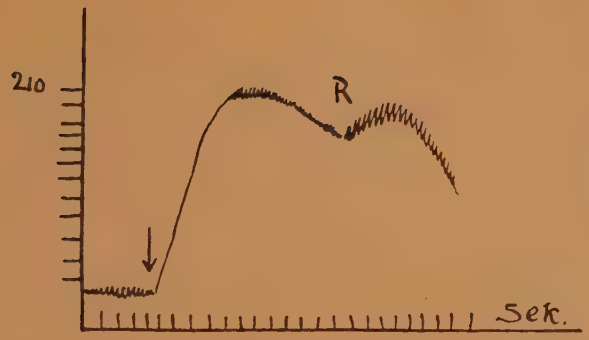
Bei der Betrachtung der Forschungsergebnisse bis Ende des 19. Jahrhunderts müssen wir, bei voller Würdigung der, mit relativ unzureichenden Mitteln, erhaltenen Resultate, feststellen, daß sie einer exakten und dauernden Kontrolle durch Kliniker, und vor allen Dingen, Pharmakologen und Chemiker entbehrten. Seit dem Bestehen einer tierexperimentellen Medizin ist nun auch der Mutterkornforschung in dieser Hinsicht ein Tor geöffnet worden. Damit wich die frühere toxikologische Orientierung einer pharmakologischen Bearbeitung, als erfahrene Physiologen und Chemiker gemeinsam die Erprobung und die Analyse des Mutterkorns im Hinblick auf seine therapeutischen Eigenschaften in die Hand nahmen. Es ergab sich eine Komplexität von chemischen und medizinischen Faktoren, die auch späterhin die wissenschaftliche Forschung ungünstig beeinflußten. Bis zum Jahre 1906 war also nur ein Alkaloid aus den Bestandteilen des Mutterkorns, nämlich Tanrets Ergotinin, bekannt. Da dieses, wie schon festgestellt wurde, klinisch und pharmakologisch unwirksam war, so blieben nur noch die sauren Substanzen, die auf Tanrets Weisung bezw. irrtümliche Weisung hin gefunden wurden: Koberts Sphacelinsäure und Jakoby's Sphacelotoxin-Chrysotoxin. Bis zum Jahre 1904 waren auch diese beiden die anerkannten und in allen Handbüchern angeführten wirksamen Stoffe des Mutterkorns. In diesem Jahre gelang es dem Engländer Sir H. Henry Dale in einer grundlegenden Arbeit „On some physiological actions of ergot", die im „Journal of Physiology", London, Bd. 34, 1906, p. 163 wiedergegeben ist, eine pharmakologische Basis zu schaffen, die, wie wir sehen werden, ausschlaggebend für die weiteren Aufklärungen des Mutterkornproblems war. Diese Arbeit sei zu den folgenden Ausführungen herangezogen.

In seinen Versuchen verwendete H. Dale das Sphacelotoxin oder Chrysotoxin Jakobys und die Sphacelinsäure Koberts, beide Präparate wurden von G. Barger hergestellt. Begründet waren die Untersuchungen Dales einerseits auf die Angaben Koberts, der bei Chrysotoxin, i. v. verabreicht, eine Blutdrucksteigerung und folgende strychninartige Krämpfe des ganzen Versuchstieres beobachtete. Ferner beobachtete er ein Nach-

lassen der Atmung, wobei der Blutdruck rasch zu fallen begann. Andererseits auf die Angaben Jakobys, der nur Blutdrucksteigerung erzeugen konnte, wenn der Versuchskatze das Rückenmark durchschnitten war. Die Ergebnisse Dales sollen in Kürze im folgenden dargelegt werden:

Ganz zu Beginn seiner Untersuchungen fand Dale, und zwar das erstemal durch Zufall eine merkwürdige Wirkung der Mutterkornpräparate. Einer Katze wurde Adrenalin i. v. injiziert. Es zeigte sich die normale Wirkung auf den Blutdruck, eine Steigerung desselben durch Gefäßverengerung. Injizierte Dale 20 mgr Chrysotoxin i. v., so erzielte er ebenfalls eine Blutdrucksteigerung. Gab er jedoch zuerst Chrysotoxin und nach kurzer Zeit Adrenalin i. v., so ergab sich, nach der anfänglichen Steigerung des Blutdrucks durch Adrenalin, eine eben so schnelle Erniedrigung desselben durch das Chrysotoxin. Er stellte hierin erstmals fest, daß die Adrenalinwirkung auf den Katzenblutdruck durch die Mutterkornpräparate umgekehrt wird. Die blutdrucksteigernde, gefäßverengernde Adrenalinwirkung wird in eine gefäßerweiternde, blutdrucksenkende umgewandelt. Diese Erscheinung bezeichnet H. Dale als eine „vasomotorische Umkehrwirkung". Gleichzeitig wurde eine beginnende Atemlähmung festgestellt. Eine weitere Beobachtung, die bereits schon von Jakoby gemacht wurde, war folgende: Wird, bei eingetretener vollständiger Atemlähmung, wodurch also der Blutdruck stark erniedrigt wurde, künstliche Atmung angewendet, so stieg der Blutdruck sehr schnell und erreichte eine beträchtliche Höhe über den ursprünglichen. Eine Unterbrechung der künstlichen Atmung hatte wieder eine Blutdrucksenkung zur Folge. Ein weiteres, äußerst anschauliches Experiment wurde angestellt: Eine tracheotomierte Katze bekam 50 mgr Chrysotoxin i. v. Nach der Blutdruckerhöhung, also schon fallend, wurde die Kanüle verschlossen und künstliche Atmung angewendet. — Die Druckabnahme wurde gestoppt und eine neuerliche Erhöhung des Blutdruckes trat ein. Bei R = Kanülenverschluß und künstliche Atmung. (Kurve nach Dale).

Dale schließt aus dem oben erwähnten Experiment auf eine unterschiedliche Wirkungsart des Mutterkorns, wie z. B. auf das Kreis-

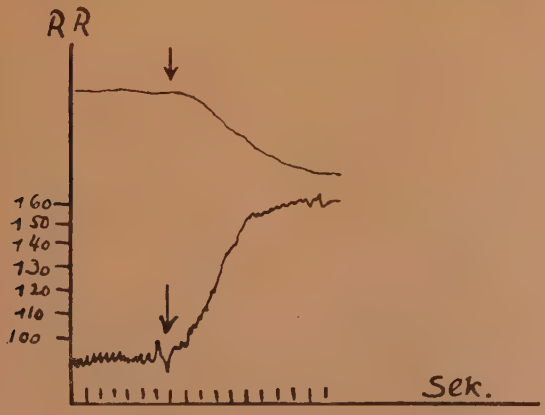


Bei ↓ wurden 50 mgr Chrysotoxin i. v. gegeben.

laufsystem, und hat für seine weiteren Versuche die Wirkung der Mutterkornpräparate in 2 Klassen eingeteilt, und diese auch an allen weiter untersuchten Organen beobachtet und bestätigt gefunden,

1. in eine stimulierende und

2. in eine lähmende Wirkung auf die sympathisch-fördernden Nervenendigungen. In obigem Fall, also beim Kreislaufsystem, muß die Wirkung der alleinigen Chrysotoxininjektion als der stimulierende und jene, nach der Verabreichung von Adrenalin + Chrysotoxin, als der lähmende Effekt bezeichnet werden. Dabei wird von D a l e festgestellt, daß durch jede Art des handelsüblichen Adrenalins dieselben Erscheinungen beobachtet werden. Bei einem weiteren, nur des Interesses halber hier angeführten Versuch wurde die durch Chrysotoxin verursachte Blutdrucksteigerung und die damit verbundene Abnahme des Oberschenkelumfanges bei einer curarisierten Katze festgehalten.



(Siehe Kurve, nach D a l e) unter Anwendung künstlicher Atmung. Obere Kurve-Oberschenkelumfang Untere Kurve - Blutdruck.

Bei ↓ wurden 20 mgr Chrysotoxin gegeben.

In derselben Weise prüfte Dale der Reihe nach den Muskeltraktus des Darmes, die Darmschließmuskeln, den Magen, Gallenblase, Blase und Sphincter urethrae, die Errectores pili, die glatten Augenmuskeln, den Uterus, sowie die Submaxillar-Drüse, meistens bei Katzen, Hunden, Meerschweinchen und Hähnen. Die Ergebnisse dieser Überprüfung seien aus der Arbeit Dales entnommen:

Dünndarm-Muskulatur: Bei einem Versuchshund wurden beide Vagi und Splanchnici durchschnitten. Nach i. v. Injektion von 50 mgr Chrysotoxin beobachtete Dale als stimulierenden Effekt eine kurze Lähmung der Pendelbewegung mit einer darauffolgenden dauernden Zunahme des Muskeltonus und der Amplitude der Pendelbewegung. Bei der Katze sah er nur eine Verstärkung des Muskeltonus und einige kräftige peristaltische Wellen. Dasselbe gilt für den Dickdarm. Den lähmenden Effekt zeigte Dale, indem er nach sehr hohen Dosen (über 500 mgr) von Chrysotoxin Adrenalin gab oder den Sympathikus reizte. Eine fast normale Lähmung des Darmes war die Folge. In einer diesbezüglichen Versuchsanordnung konnte Dale die Adrenalinlähmung des Darmes einer Katze aufzeichnen, in demselben Moment als die Blutdruckumkehr schon vollständig war.

Schließmuskel der Ileo-coecal-Klappe: Bei einigen Tieren ist, wie Elliot gezeigt hat, an der Einmündung des Ileum zum Coecum ein kleiner Teil der Ringmuskulatur des Ileum in der Form eines Ileo-coecalsphincters zu finden, der, zum Unterschied von der übrigen Dünndarmmuskulatur, rein motorisch auf Splanchnicusreizung oder auf Adrenalin reagiert. Eine Adrenalindosis brachte den Muskel zur Kontraktion. Dann wurden 2 mal 50 mgr Chrysotoxin i. v. gegeben und nach einigen wellenartigen Bewegungen war der Muskel erschlafft. Durch Adrenalin konnte die Lähmung nicht aufgehoben werden.

Der Sphincter ani internus reagiert, wie von Langley und Anderson gezeigt wurde, auf Sympathicusreiz motorisch bei der Katze und durch Hemmung beim Kaninchen. Die Ungenauigkeit der Ergebnisse bei diesen beiden Tieren führt beide Autoren dazu, in den sympathischen Nerven des Kaninchen-Sphincters noch eine Beimischung von motorischen Fasern und ähnlich bei der Katze eine solche mit hemmender Funktion anzunehmen.

Dale machte seinen Versuch mit einer narkotisierten Katze, die curarisiert war, um den Sphincter externus zu lähmen. Bei Reizung der hypogastrischen Nerven zeigte sich eine Kontraktion des Sphincters. Wurden etwa 100 mgr Chrysotoxin verab-

reicht, so trat eine Tonusabnahme ein. Eine abermalige Reizung der hypogastrischen Nerven zeigte erst die volle Lähmung des Sphincters.

Magen: Der Versuchskatze wurden 50 mgr Chrysotoxin i. v. verabreicht. Der Magen zeigte eine Tonusabnahme und eine geringe Rhythmussteigerung der Peristaltik. Die i. v. Injektion von 0,1 mgr Adrenalin verursachte Tonusverminderung und Rhythmuserniedrigung und stellte die anfänglichen Verhältnisse wieder her.

Gallenblase: Hier verwendet Dale die Ergebnisse der, im Verein mit Bainbridge, angestellten Versuche. Dale führt an, daß Chrysotoxin als Stimulans eine Tonusabnahme und Rhythmussteigerung verursacht, während bei zusätzlicher Anwendung von Adrenalin der lähmende Effekt in Form einer vollständigen Lähmung der Gallenblase eintrat, ohne jedoch eine Blutdrucksteigerung hervorzurufen. Dale kommt zum folgenden Schluß, daß hierbei, wie beim Dünndarm des Hundes und der Katze, der motorische Vagus und der hemmende Teil der sympathischfördernden Nervenendigungen von der Lähmung verschont bleiben. (Eine Annahme, die von Rothlin, wie wir sehen werden, widerlegt wird.)

Blase und Sphincter urethrae: Langley, Anderson, Stewart und Elliot u. a. haben gezeigt, daß bei der Katze durch Reizung der sympathischen Nerven (hypogastricus), ebenso durch Adrenalin, eine Kontraktion des Blasengrundes und des sphincter urethrae ausgelöst wird, während der Fundus der Blase selbst einer Lähmung anheimfällt. In Dale's Versuch zeigt sich der stimulierende Effekt der verwendeten Mutterkornpräparate in einer mäßigen Lähmung des Fundus, auf welche eine langanhaltende, fortschreitende Tonuszunahme folgte.

Als Folge des lähmenden Effektes gibt Dale eine vollständige Lähmung des Fundus durch Adrenalindosen von 0,2—0,3 mgr an. Mittels einer sinnreichen Versuchsanordnung wurde dann der Urethralschließmuskel geprüft. Im „Journal of Physiology" ist diese wiedergegeben, jedoch seien nur die wichtigsten Daten angeführt.

Versuchstier: Katze. Diese wurde zunächst mit Chloroform und dann mit Aether narkotisiert. Vagi durchschnitten. Tracheotomie. Mittels kommunizierender Röhren können die Druckverhältnisse in der vollgefüllten Blase abgelesen werden. Durch eine vorher eingelegte Urethralkanüle wird der Druck in der Blase auf 16 cm Wassersäule gebracht. Sodann wird Adrenalin (2 ccm

einer 0,1%igen Lösung) gegeben. Druckanstieg bis 34 cm W. S. Sphincter öffnet sich, Druckabfall bis 14 cm W. S. Reizung des hypogastricus. Blase kontrahiert sich. Druckanstieg bis 24 cm W.S. Nun wird Natrium-Chrysotoxin (50 mgr in 5 ccm Wasser) i. v. gegeben. Blutdruckanstieg von 90 auf 120, und dann Erniedrigung auf 46 mm Hg, als die Atmung begann auszufallen. Jetzt öffnet sich der Sphincter bei 11 cm Wasserdruck, da er erschlafft. Blase zeigt rhythmische Kontraktionen, wodurch Wasser durch die erschlaffte Urethra nach außen gelangt.

Neuerliche Gabe von Chrysotoxin (50 mgr). Blutdruck-Anstieg und wieder Abfall. Sphincter urethrae öffnet sich bei 10 cm Wasserdruck. Erneuter Sympathikus-Reiz: Basis der Blase zieht sich zusammen. Der Druck steigt auf 12 cm W. S. Wasser entleert sich. Druck in der Blase 9 cm. Wieder Sympathikus-Reiz: Keine Kontraktion des Sphincter. 5 ccm Adrenalin i. v. Blutdrucksteigerung von 68 auf 94 mm Hg. Urethra zeigt keine Reaktion. Damit ist klar, daß Chrysotoxin in großen Dosen den motorischen Effekt des Sphincter urethrae auf einen Reiz des Sympathikus oder auf Adrenalin hin unwirksam macht. Auf die Reizung des n. pelvicus reagiert die Blase nach Mutterkorngabe, wie vorher, mit Kontraktion.

Haar-Muskeln: Folgende Versuchsanordnung: Eine Katze mit Chloroform und Äther narkotisiert. Tracheotomie. Vagi durchschnitten. Ligaturen am Grenzstrang bis zum 4. Lumbalganglion. Reizung des Sympathikus: Promptes Sträuben der Haare am Rücken und an der Seite. 2 mal Injektion von je 100 mgr Chrysotoxin (in NaOH+Wasser). Dann Reizung des Sympathikus: Keine Wirkung. Dann dauerndes Wiederholen des Reizes: Keine Wirkung.

Der Versuch zeigt, daß große Dosen (200 mgr) Chrysotoxin im Stande sind, den motorischen Effekt der Haarmuskeln zu lähmen bezw. ihn bis unter die Reizschwelle, unter der der Muskel nicht mehr fähig ist einen Reiz aufzunehmen, zu bringen.

Glatte Augenmuskeln: Bei der Darreichung von 50 mgr Chrysotoxin oder 1—2 mgr Sphacelotoxin oder Cornutin traten folgende Veränderungen als stimulierender Effekt auf:

1. Eine für wenige Sekunden anhaltende Pupillenerweiterung. Dasselbe bei Durchtrennung des Hals-Sympathikus.
2. Darauffolgende Kontraktion der Pupille, Zurückziehen der Nickmembrane, Öffnen der Lidspalte und leichtes Hervortreten des Augapfels, obwohl Atropin in großen Dosen (20 mgr i. v.) angewendet wurde.

Als lähmender Effekt zeigte sich folgendes:

Durch sehr große Dosen von Mutterkornpräparaten gelang es den Dilatator-Effekt aufzuheben, trozdem große Dosen Adrenalin angewendet wurden (über 5 mgr).

Uterus: Da die Wirkung des Mutterkorns auf den Uterus als die therapeutisch wichtigste betrachtet werden muß, seien die Ausführungen Dales etwas ausführlicher gebracht. Dale prüfte die Wirkung der Mutterkornpräparate bei Katzen, Kaninchen und Affen. Bei Katzen wurden Versuche am nicht-schwangeren und am schwangeren Uterus gemacht. Sämtliche Versuchskatzen wurden kurarisiert, um eine Kontraktion des m. perineus zu verhindern. Zuerst wird die Wirkung des Sympathikus-Reizes oder des Adrenalins auf den Uterus dieser 3 Tiere beschrieben. Nach Langley ist die Wirkung auf den Uterus des Kaninchens am ausgeprägtesten. Die Kontraktion war so stark, daß gar keine graphische Aufzeichnung zu seiner Entdeckung notwendig war.

Anders war es bei der Katze. Es wurde nämlich beobachtet, daß der motorische Effekt weniger stark war als beim Kaninchen. Durch Reizung des Sympathikus wurde hier eine ausgesprochene Hemmung des Tonus wie der rhythmischen Kontraktionen hervorgerufen (Langley).

Ein bedeutender Unterschied in der Reaktion ist jedoch beim Katzenuterus im Frühstadium der Schwangerschaft zu vermerken. Dieser Uterus enthielt in jedem Horn mehrere Eier. Auf Sympathikus-Reiz oder Adrenalingabe war die Reaktion rein motorisch, sodaß sich Vagina und Uterus schlagartig kontrahierten, also das Gegenteil des nicht-schwangeren Uterus zeigten.

Wieder anders beim puerperalen Katzenuterus. Hier bewirkte 0,1 mgr Adrenalin eine reine Hemmung des Tonus und des Rhythmus. Beim Affenuterus wurde eine mäßige motorische Wirkung beobachtet. Nach Dale ist die stimulierende Wirkung auf den nicht schwangeren Kaninchenuterus jedoch nur eine leichte Verstärkung des natürlichen Rhythmus. Bei einem schwangeren Kaninchenuterus konnte Dale durch 50 mgr Chrysotoxin i. v. eine sich wiederholende Zusammenziehung beobachten. Ebenso eine solche der Vagina und der glatten Muskulatur der breiten Bänder. Bei der Katze beobachtete Dale im Gegensatz zu Langley (siehe oben) eine viel stärkere Wirkung. Der nichtschwangere Katzenuterus, der durch Reizung des Sympathikus oder durch Adrenalin gelähmt wird, zeigt durch 50 mgr Chrysotoxin einen starken motorischen Effekt. Überall war die Reak-

tion die gleiche: nämlich eine beträchtliche Zunahme des Tonus und eine Vergrößerung der Amplitude der rhythmischen Kontraktionen. Beim Affen war die Wirkung ähnlich, 50 mgr Chrysotoxin erzeugten eine Tonuszunahme sowie rhythmische Kontraktionen des vorher in Ruhe befindlichen Uterus.

Dale betont hierbei ausdrücklich, daß mit beiden Mutterkornpräparaten, Koberts „Cornutin" und Jakoby's „Chrysotoxin", dieselben Erscheinungen ausgelöst werden konnten. Zum Nachweis des lähmenden Effektes bringt Dale folgendes: Der Uterus antwortet auf Adrenalin nach Chrysotoxin in derselben charakteristischen Art, nämlich mit der Umkehr der oben beschriebenen Erscheinungen.

Der Kaninchenuterus zeigt bei i. v. Injektion von Adrenalin mit nachfolgender Chrysotoxingabe eine Hemmung der rhythmischen Kontraktionen.

Bei der Katze, bei der der normale Effekt, wie oben vermutet, entweder lähmend, motorisch, oder beides zugleich, also diphasisch ist, wird durch Adrenalin + Chrysotoxin eine reine Hemmung des Tonus und des Rhythmus ausgelöst. Dabei ist hervorzuheben, daß hierbei wohl eine Umkehrwirkung auf den Blutdruck eintritt, die Hemmung des Tonus sowie des Rhythmus jedoch beibehalten wird (!). Andererseits tritt beim früh-schwangeren Katzenuterus, der sich auf Adrenalin allein sofort kontrahiert, bei nachfolgender Injektion von Chrysotoxin (10 mgr) oder Cornutin eine deutliche Erschlaffung ein. Die Feststellung des Farbenwechsels bei direkter Beobachtung — der freiliegende Uterus wird fahl bei Kontraktion und rot durch neuerliche Blutanschoppung bei der Erschlaffung — bestätigen die Ergebnisse des Versuches.

Dale konnte weiter zeigen, daß, bei vollständiger Lähmung des sympathischen motorischen Effekts nach Mutterkorngabe, der Uterus trotzdem noch durch einen geeigneten Reiz (Hypophysen-Extrakt) zur Kontraktion gebracht werden kann.

Retraktor penis-Muskel (Hund): Die gewöhnliche motorische Wirkung konnte durch Adrenalin i. v. erreicht werden: dabei die gewöhnliche Blutdrucksteigerung. Durch Chrysotoxin (200 mgr i. v.) wurde eine mäßige Zunahme des Tonus und der Amplitude der rhythmischen Kontraktionen erzeugt. Nachfolgende sympathische Reizung oder Adrenalingaben konnten den Muskel nicht weiter beeinflussen.

Glandula submaxillaris: Dale konnte hier durch eine komplizierte Versuchsanordnung zeigen, daß der sekretorische Effekt (durch Reizung der sympathischen Nervenendigungen oder durch Injektion von Adrenalin) durch Cornutin vollständig aufgehoben wurde, während die Chorda tympani ihre Funktion vollständig beibehält.

Nach diesen ausführlichen Versuchen Dales schließt sich die Analyse der einzelnen Ergebnisse an, in der Dale folgendes anführt:

In Bezug auf die stimulierende Wirkung der Mutterkornpräparate konnte nur eine der einfachen und unmittelbaren Untersuchung zugeführt werden. Die Kontraktion der Pupille, deren Sphincter iridis vorher durch Atropin gelähmt wurde, muß auf einen Reiz zurückzuführen sein, der peripherwärts der Erfolgsorgane, die durch Atropin gelähmt werden, angreift, also in den Muskelfibrillen selbst. Die Wirkungen auf Gallenblase und Eingeweide sollen ähnlich sein. Jedoch konnte er zu keinem Resultat bei der Analyse der Erscheinungen am Uterus kommen. Auch durch Vergleich mit anderen Autoren konnte Dale zu keiner eindeutigen Auslegung kommen.

Eines konnte jedoch gesagt werden: Daß, bei der Katze, bei der das Rückenmark vollständig zerstört war, und die Blutdrucksteigerung auf Chrysotoxin ganz normal eintrat, diese Wirkung nicht zentralen Ursprungs war. Auf der anderen Seite jedoch wurde diese Steigerung durch Atropin und Apocodein auf ein Minimum herabgedrückt, oder ganz aufgehoben. Deshalb muß der Sitz des Reizes in den sympathischen Ganglien sein. Jedoch muß auch die lähmende Wirkung des Mutterkorns auf die sympathischen Myo-neuralverbindungen in Betracht gezogen werden.

Die Analyse der lähmenden Wirkung führt dagegen zu besseren Resultaten. Es ist gezeigt worden, daß die Ursache der „vasomotorischen Umkehr" in der sympathischen Reizung in den Erfolgsorganen, die durch Adrenalin gereizt werden, zu suchen ist. Wir haben weiter die Kenntnis, daß das auch die einzigen Organe sind, die die Lähmung bewirken. Diese lähmenden Funktionen sind jedoch durch größere Dosen, als die, die eine Umkehr bewirken, nicht beeinflußt. (Siehe Rothlin!) Der lähmende Effekt kann also eindeutig auf die Erfolgsorgane, die durch Adrenalin gereizt werden, beschränkt werden, auf die sog. Myo-neuralverbindungen, die mit dem Sympathikus im Zusammenhang stehen. Zur besseren Übersicht der nachstehenden Schlußfolgerungen sei eine übersichtliche Tabelle über die Wirkungsweise der einzelnen Organe nach Sympathikusreiz = Adrenalingabe

einerseits und nach Mutterkorninjektion andererseits. Hierbei bedeutet M = motorischer Effekt, z. B. Tonuszunahme usw. und L = lähmender Effekt, z. B. Tonusabnahme, Rhythmusfall.

Organe	Wirkung des Sympathikusreizes oder der Adrenalininjektion	
	vor Mutterkorn	nach Mutterkorn
Arterien: (Katze, Hund)	M	L
„ (Kaninchen) . . .	M	null oder mäßig M
Cardia-Muskel	M	null oder mäßig M
Magen (Katze)	L	L
Dünndarm: (Katze, Hund) . .	L	L
Dickdarm: (Katze)	L	L
Sphincter ileo-coecalis (Katze)	M	null —
Sphincter ani internus (Katze)	M	L
Gallenblase	L	L
Blasenfundus (Katze)	L	L
Blasengrund u. Urethra (Katze)	M	—
Errectores pili	M	—
Dilatator iridis	M	— m. Adrenalin
Uterus (nicht schwang. Katze)	L oder M + L	L
„ (schwangere Katze) . .	M	L
„ (Kaninchen)	M	L (mäßig)
Retractor penis (Hund) . . .	M	L

Hiernach trifft Dale folgende Einteilung der Organe, je nach ihrer Reaktion:

1. in solche, mit einem lähmenden Anteil aus dem sympathischen Nervensystem z. B. Magen und Eingeweide, Gallenblase, Blasenfundus, sowie des nicht schwangeren Uterus der Katze. In diesem Anteil bewirkt das Mutterkorn keine Änderung.

2. in solche mit einem normal rein motorischen sympathischen Effekt, der durch Mutterkorn auf ein Minimum herabgedrückt oder aufgehoben wird, z. B. die Arterien des Kaninchens, das Herz, der Ileo-coecalsphincter, der Blasengrund, der Dilatator iridis, die Errectores pili und der Retraktor penis (Hund). Dabei ist bemerkenswert, daß in dieser Gruppe alle die Organe

enthalten sind, bei denen der motorische Effekt einer Lähmung widersteht.

3. in solche, bei welchen der normale Effekt motorisch ist, nach Mutterkorninjektion jedoch gelähmt ist. In diese Gruppe gehören die Arterien der Carnivoren, der Sphincter ani internus der Katze und der Uterus des Kaninchens.

Brodie und Dixon fanden, daß die Lungengefäße durch Adrenalin erweitert werden. Sie schrieben jedoch dieses Phänomen der direkten Reaktion von Muskelfasern zu, die nicht vom Sympathikus versorgt werden. Es kann behauptet werden, daß durch Mutterkorn alle glatten Muskelfasern gelähmt werden, durch Lähmung der „Erfolgsorgane", die sympathisch innerviert sind, und auf die Adrenalin normalerweise wirkt. Dadurch können jedoch nicht die Tatsachen erklärt werden, daß

1. nicht alle motorischen Effekte durch Adrenalin gehemmt werden,

2. daß Reizung des Sympathikus und Injektion von Nicotin denselben anormalen lähmenden Effekt hervorruft wie Adrenalin,

3. daß der normale hemmende Effekt des Adrenalins oder Sympathikusreizes durch Mutterkorngabe nicht aufgehoben wird, sondern seine normale Funktion behält.

Eine andere Erklärung ist auch denkbar: daß nämlich die glatte Muskulatur im ganzen Körper durch Mutterkorn in einen derartig starken Tonuszustand versetzt wird, daß sie auf Reize, die eigentlich eine Kontraktion hervorrufen sollten, mit Erschlaffung antwortet. Diese Hypothese würde jedoch nicht die Tatsachen treffen; denn z. B. wird der Tonus des sphincter ani internus der Katze niedriger durch hohe Dosen von Mutterkorn.

Ähnlich wird der Tonus der Arterien durch hohe Dosen der Droge niedriger als anfänglich. Trotzdem bewirkt Adrenalin eine weitere vaso-dilatatorische Blutdruckerniedrigung. Für die weiteren Tatsachen, daß einige sympathisch (fördernde) - motorische Wirkungen umgekehrt, andere einfach gehemmt oder aufgehoben werden und daß die motorischen Effekte der autonomen Nerven cranieller und sakraler Herkunft in voller Stärke erhalten bleiben, gibt diese Hypothese keine Erklärung.

Deshalb kommt Dale zu der einzigen Auslegung, die allen Tatsachen Rechnung trägt, daß die Lähmung, die, wie er annahm, bisher ihren Sitz in den Myo-neuralverbindungen des eigentlichen sympathischen Systems hatte, jetzt auf diejenigen der motori-

schen Funktion beschränkt bleibt, und diejenigen mit lähmender Funktion fast oder ganz unbeeinflußt bleiben.

Zur obigen Einteilung der Organe, die Dale in 3 Gruppen zusammenfaßt, wäre dann noch folgendes festzustellen:

daß in der ersten Gruppe, bei der die Myo-neuralverbindungen hauptsächlich lähmend wirken, diese gar nicht beeinflußt werden, daß in der zweiten Gruppe, deren Myo-neuralverbindungen rein motorisch sind, diese einfach gelähmt werden,

daß in der dritten Gruppe, mit gemischten, jedoch vorherrschenden motorischen Myo-neuralverbindungen, diese einer Umkehrwirkung unterliegen, wenn die motorische Funktion gelähmt und dadurch die normalerweise verdeckte hemmende Funktion zu Tage tritt.

In Bezug auf das Verhalten des Uterus der Katze, dessen Reaktion sich auf Adrenalin oder Sympathikusreiz je nach dem funktionellen Zustand ändert, kann jetzt folgender Schluß gezogen werden: Es wird, nach den Versuchsergebnissen, eine Mischung von motorischen und hemmenden Elementen in den sympathischen Nerven angenommen, von denen der eine oder andere Teil immer überwiegt, je nachdem das Tier schwanger oder nichtschwanger ist. Es wurde gezeigt, daß die Reaktion des Katzenuterus auf Adrenalin oder Sympathikusreiz, nach Mutterkorngabe, hemmend ist. Daher wird angenommen, daß bei der nichtschwangeren Katze die vorherrschenden hemmenden Elemente nach Mutterkorndarreichung ihre Funktionstüchtigkeit behalten und daß bei der schwangeren Katze die vorherrschenden motorischen Elemente gelähmt werden und so die hemmende Beimischung enthüllt wird.

Die gleiche Wirkung wurde, wie gezeigt, beim Sphincter ani internus der Katze beobachtet und nach den obigen Überlegungen ebenfalls angenommen, daß auch hier die Innervation gemischter Natur ist.

Wie die einzelnen Zusammenhänge zu klären sind, vor allen Dingen, wie die Myo-neuralverbindungen morphologisch differenziert sind oder, wie die von Langley angenommenen „receptorischen Substanzen", die in den Muskelfibrillen verteilt sind, in ihrer Struktur aufzufassen sind, gibt Dale keine Erläuterungen, spielen in der Auswertung der Ergebnisse auch keine Rolle. Eines ist jedoch klar:

The structure or substance affected by adrenaline is also that which reacts to impulses in sympathetic nerve-fibres, for the two

kinds of motor stimulus suffer a similar extinction by ergot, womit also gesagt ist, daß die Erfolgsorgane oder Substanzen, die durch Adrenalin gereizt werden, dieselben sind, die auf Impulse, von der sympathischen Nervenfaser ausgehend, reagieren, da beide Arten des motorischen Reizes durch Mutterkorn die gleiche Auslöschung erfahren. Dale faßt seine Schlußfolgerungen wie folgt zusammen:

„The effects may be summarized by saying, that ergot contains a principle which has a large paralytic action on the motor elements of that myotrophic structure or substance which is excited by adrenaline and impulses in fibres of the true sympathetic system; the inhibitor elements of the same being relatively or absolutely unaffected."

In einer Bemerkung über die allgemeine Wirkung der Mutterkornpräparate sagt Dale, daß die Wirkung auf das Zentralnervensystem die ausgeprägteste ist. Schon Kobert hat als ein Charakteristikum seines „Cornutin" die Erzeugung von Krämpfen beschrieben. Ebenso konnte er, wie schon eingangs erwähnt, mit i. v. Injektion von „Sphacelinsäure" dieselben Krämpfe erzeugen. Atmungslähmung sind von Kobert mit „Cornutin" und „Sphacelinsäure" und von Jakoby mit „Sphacelotoxin" beobachtet worden. Die letzteren Erscheinungen wurden ja auch von Dale bestätigt.

Auch das Vasomotoren-Zentrum scheint nach Dale gelähmt zu werden. Bei Überdosierung mit Mutterkornpräparaten erreicht man durch Reizung des Depressor cordis oder anderer sensorischer Nerven weder eine Erhöhung noch eine Erniedrigung des Blutdruckes.

Bereits angedeutet wurde, daß die „stimulierenden" und „lähmenden" Effekte wahrscheinlich durch verschiedene Prinzipien im Mutterkorn hervorgerufen werden. Dies ergibt sich durch das wechselseitige Vorherrschen je einer der 2 Wirkungsarten und auch durch die verschiedenen Mutterkornpräparate.

In seinen Hauptschlußfolgerungen hat Dale folgendes gebracht:

1. Die physiologischen Wirkungen von Mutterkornpräparaten zerfallen in 2 Gruppen:
   a) in Reizwirkungen auf die Organe mit glatter Muskulatur, in der Hauptsache: Arterienkontraktion, Uteruskontraktion, Kontraktion des Sphincter iridis.
   b) in eine spezifische Lähmung der motorischen Elemente in den, durch den Sympathikus versorgten Organen, die

durch Adrenalin gereizt werden. Die hemmenden Elemente behalten ihre normale Funktionstüchtigkeit. (Also der cranielle und der sakrale Teil des autonomen Nervensystems).

2. Es ist wahrscheinlich, daß diese 2 Arten der Wirkung durch verschiedene aktive Prinzipien hervorgerufen werden, von denen das eine, das für die periphere Lähmung verantwortlich ist, auch in Verbindung gebracht werden muß mit den zentralen Krampfeffekten. (K o b e r t und andere).

Als beiläufige Schlußfolgerungen bringt D a l e noch folgende:

1. daß in den sympathischen Nervenendigungen der Arterien der Carnivoren und des Sphincter ani internus der Katze ebenfalls ein hemmender Faktor sein muß, der durch den vorherrschenden motorischen Faktor überdeckt ist, und
2. daß die sympathischen Nervenendigungen des nicht-schwangeren Uterus der Katze eine rein hemmende Wirkung hätten: wenn dagegen Schwangerschaft eintritt, wird der Effekt motorisch und der hemmende Faktor kann dann mittels Lähmung des motorischen Effekts durch Mutterkorn aufgedeckt werden.

Es ist D a l e zu verdanken mit dieser ungemein genauen pharmakologischen Arbeit eine grundlegende Basis für die weitere Mutterkornforschung geschaffen zu haben. Als Hauptsatz, der also für die weitere Zukunft des Mutterkornproblems richtunggebend sein mußte, gilt die Erklärung der „vasomotorischen Umkehrwirkung" des Mutterkorns. Sie stellte sich als eine selektive Lähmung aller motorischen oder fördernden Wirkungen sympathischer Nervenreize oder des Adrenalins heraus, während die hemmenden Wirkungen wenig in Mitleidenschaft gezogen wurden. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die wissenschaftliche Forschung durch diese Arbeit einen neuen Anstoß erhielt: denn es war ihr jetzt erst möglich auf einem pharmakologischen Grundstein ihr Gebäude weiter aufzubauen, während das vorher unmöglich war. Gerade durch die Entdeckung der Sympathikus-Lähmung des Mutterkorns haben die Untersuchungen D a l e s großes physiologisches Interesse gewonnen, besonders für die Aufklärung der Innervationsverhältnisse des autonomen N. S. und seine Einteilung in sympathische Constrictoren und in Dilatatoren. Noch während der Arbeit D a l e s gelang es seinem chemischen Mitarbeiter B a r g e r im Verein mit H. C a r r große Fortschritte in der Aufdeckung der aktiv wirksamen Bestandteile des Mutterkorns zu machen. Beide erhielten als reinen amorphen Stoff, wie sich herausstellte, ein Alkaloid, das sie „Ergotoxin"

nannten. Sie stellten fest, daß es mit dem von Tanret gefundenen Ergotinin zwar nahe verwandt, jedoch nicht identisch war.

Gleichzeitig mit ihnen trat ein wissenschaftlicher Apotheker, Dr. Krafft aus Brugg, mit einer Beschreibung des von ihm gefundenen Alkaloid „Hydroergotinin" an die Öffentlichkeit. Mit diesem Namen gab Krafft den ersten Hinweis auf den Zusammenhang mit Ergotinin; von Ergotoxin und von Hydroergotinin wurde die chemische Zusammensetzung durch genaue chemische Analyse, (Elementaranalyse, optisches Drehvermögen usw.) ermittelt und es zeigte sich, daß beide identisch sind und sich nur von dem Ergotinin durch ein Molekül Wasser unterscheiden. Auch konnte eines in das andere übergeführt werden, je nachdem 1 Molekül Wasser zugefügt oder weggenommen wurde.

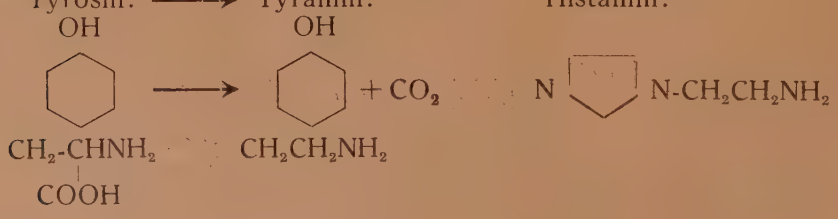
$$\underset{\text{Ergotinin}}{C_{35}H_{39}N_5O_5} + H_2O \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Ergotoxin} \\ \text{(Hydroergotinin).}}}{C_{35}H_{41}N_5O_6}$$

Es scheint fast klar, daß es wieder Dale sein mußte, der dieses Ergotoxin in die Hand nahm und seine physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften prüfte. Ergotoxin bewirkte nicht nur die vorher beschriebene selektive Lähmung sympathischer Reize, sondern es rief in größeren Dosen Ataxie, Dyspnoe, Speichelfluß, gastrointestinale Reizungen und Gangrän hervor. Vor allen Dingen jedoch hat es eine konstriktorische Wirkung auf die glatte Muskulatur der Arterien und des Uterus. Als Folge der selektiven Lähmung sympathischer Reize bewirkt es die „vasomotorische Umkehr" der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck. Dale zeigt weiter, daß sich Koberts „Sphacelinsäure" und Jakobys „Chrysotoxin" in ihrer Wirkung in keiner Weise von der des Ergotoxins unterscheiden. Als billige Schlußfolgerung daraus untersuchte Dale auch diese Stoffe und fand Ergotoxin adsorptiv an diese gebunden. Nach einer über 30 Jahre dauernden Suche kam man also wieder zu den Alkaloiden und ausgerechnet auf den Teil der gesamten Alkaloidmenge, den Tanret nicht auskristallisieren konnte. Es glückte erst viele Jahre später das Ergotoxin kristallinisch als Base darzustellen. Die Darstellung gründete sich auf die Tatsache, daß Ergotoxin in Form seiner Salze Kristalle bildet; Ergotinin, das als freie Base leicht kristallisiert, hat bis jetzt noch keine kristallisierten Salze ergeben.

Tanrets Auffassung, daß Ergotinin das einzige wirksame Alkaloid im Mutterkorn sei, wurde also von Barger, Carr und Dale chemisch bezw. pharmakologisch widerlegt. Da das

Ergotoxin aus dem „amorphen Ergotinin“ Tanrets gefunden wurde, konnte folgendes festgestellt werden:

Es ergaben sich bei der Verwendung von Ergotinin Resultate, die sehr oft miteinander differierten. Dieser Widerspruch hat seine Ursache in der Tatsache, daß nicht das kristallinische Ergotinin allein, sondern ein Gemisch von kristallinischem und amorphem Ergotinin zur Untersuchung gelangten, sodaß also die Wirksamkeit des Ergotoxins als die des Ergotinins betrachtet wurde und umgekehrt. Es wurde nachgewiesen, daß Ergotoxin und Hydroergotinin mit dem „amorphen Ergotinin“ identisch waren. Die englischen Forscher fanden jedoch eine Unstimmigkeit in der Wirkung des Ergotoxins am Uterus und dem Gehalt der Mutterkorndroge an Ergotoxin. Sie erhielten bei jeder Darstellung des reinen Ergotoxins aus der Droge so wenig an reinem Alkaloid, daß sie einen weiteren wirksamen Stoff annahmen, zumal die Wirkung der geringen Mengen Ergotoxins bei weitem nicht die starke Wirkung von anderen Mutterkornpräparaten erreichte. Weiterhin konnten Dale und Barger (Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 61, 113/1909) im Jahre 1909 schreiben: „. . . . . daß in wässerigen Mutterkornauszügen neben den geringen Mengen Ergotoxin noch andere wirksame Substanzen vorkommen, geht aus der Tatsache hervor, daß man durch vollständige Fällung des Ergotoxins mit Phosphorwolframsäure eine Lösung erhalten kann, die mit Kaliumquecksilberjodid keine Trübung gibt, jedoch den Blutdruck ziemlich stark steigert.“ Nach vielen vergeblichen Versuchen kamen die beiden Forscher erst durch eine Untersuchung über blutdrucksteigernde Substanzen aus faulendem Fleisch auf eine richtige Spur. Es war zur selben Zeit, als die Aera der Untersuchungen über autolytische Vorgänge im pflanzlichen und tierischen Organismus und der dabei entstehenden biologisch wirksamen Stoffe im Aufblühen war. Die hier angewendeten Methoden wurden auf das Mutterkorn übertragen und das Resultat konnte alsbald gezeigt werden. Die Autoren fanden einen auf Blutdruck und Uterus wirksamen Stoff, das p = Oxyphenyläthylamin = Tyramin, das sich von Tyrosin ableitet, sowie das Imidazolyläthylamin, das Histamin:



Da Tyramin und Adrenalin qualitativ dieselben Wirkungen ausüben, also blutdrucksteigernd und uteruserregend wirken, schreiben beide Autoren: „Man kann also mit Sicherheit behaupten, daß Tyramin die therapeutisch wichtigen Wirkungen des Mutterkorns bezüglich des Blutdruckes und des Uterus in charakteristischer Weise hervorruft.

Histamin ergibt ebenfalls eine starke kontrahierende Wirkung auf den Uterus, senkt jedoch den Blutdruck. Es sind jedoch noch mehrere dieser sog. biogenen Amine aus Mutterkorn isoliert worden. So zum Beispiel:

Methylamin, Äthylamin, Isoamylamin, Tetra- und Pentomethylendiamin, Agmatin, Trimethylamin.

Nun wurden also neben dem Alkaloid Ergotoxin die biogenen Amine Tyramin und Histamin für die Wirkungen des Mutterkorns verantwortlich gemacht, das heißt, es wird nicht mehr e i n wirksames Prinzip im Mutterkorn angenommen, sondern seine Wirkung wird als Kombinationswirkung m e h r e r e r Komponenten betrachtet. Diese biogenen Amine waren zwar früher schon bekannt, wurden jetzt aber erst in ihrer physiologischen Wirksamkeit aufgedeckt. Deshalb, und bei der Unsicherheit der galenischen Präparate, bei der Inkonstanz ihrer Zusammensetzung, sowie Teuerung bei Mutterkornknappheit: wegen all dieser Faktoren bestand Veranlassung die Mutterkornpräparate durch chemisch-synthetisch hergestellte biogene Amine zu ersetzen. Es wurden auch Versuche gemacht. Tyramin wirkt wohl blutdrucksteigernd, jedoch wenig uteruserregend. Histamin erregte den Uterus stark, senkte jedoch den Blutdruck. Durch Kombination der beiden Präparate suchte man durch Ausbalancieren der entgegengesetzten Wirkungen auf den Blutdruck eine optimale Wirkungsweise zu erzielen. Es war jedoch auf Grund der Erfahrungen mit Histamin Vorsicht geboten bei der Anwendung. Nun stellte C l o e t t a fest (Schw. Med. Wchschr. 1920, 18, p. 345): „. . . daß Histamin eine starke Kontraktion der Lungenarterien hervorruft, wobei dem rechten Ventrikel eine vermehrte Arbeit zugewiesen und die O_2-Aufnahme beschränkt wird. Diese Substanz, die sehr stark auf den Uterus einwirkt, sollte daher nicht in das synthetische Mutterkornpräparat eingesetzt werden, da sonst starke Störungen der Schwangeren eintreten würden. Von entscheidender Bedeutung ist jedoch die Tatsache, daß sich die Wirkung dieser biogenen oder proteinogenen Amine in sehr wesentlichen Teilen von der eines Mutterkornauszuges unterscheidet; bei den Aminen setzt die Wirkung rasch ein, ein Vorzug, der nur für sie spricht, ist jedoch nach ca. 15 Minuten schon

wieder abgeklungen, während das Charakteristikum des Mutterkorneffektes in einer andauernden, stundenlang anhaltenden Uteruskontraktion besteht. Diese synthetischen Präparate zeigten sich denn auch unbrauchbar zur klinischen Verwendung. Abgesehen von der oben angeführten Wirkungsart zeigte auch das Vorkommen dieser Amine in der Natur an, daß es sich hier nicht um spezifisch wirksame Substanzen des Mutterkorns handeln kann. Denn es ist im Laufe der Forschung von verschiedenen Autoren festgestellt worden (Dudley, Dale), daß diese proteinogenen Amine in verschwindender Menge in der frischen Droge vorgebildet sind, daß sie vielmehr durch enzymatische Gärung, auch bei der Zubereitung, entstehen und fernerhin in jedem tierischen Organismus vorhanden sein können, wie das von dem Engländer Dudley und von Dale allerdings erst später nachgewiesen worden ist.

Diese wesentlichen Unterschiede veranlaßten nun Stoll im Jahre 1920 zur weiteren Forschung, um einer praktischen Lösung des Mutterkornproblems näher zu kommen. Wie sich Stoll selbst äußert, waren für ihn folgende Überlegungen und Tatsachen maßgebend:

1. Das geringe Vorkommen von bereits vorgebildetem Tyramin und Histamin in der frischen Droge kann nicht der alleinige Anlaß der starken Mutterkornwirkung sein.
2. Der wichtige Unterschied zwischen der langandauernden Wirkung des Mutterkorns und der flüchtigen der beiden Amine.
3. Die rasche Abnahme der Wirksamkeit der Droge beim Lagern kann nicht auf die Gegenwart von Tyramin und Histamin, 2 relativ sehr beständigen Aminen, zurückzuführen sein.

Diese 3 wichtigen Tatsachen veranlaßten Stoll in Richtung eines hochmolekularen Alkaloids zu forschen. Es war jedoch klar, daß infolge der sehr großen Zersetzlichkeit des aktiven Prinzips im Mutterkorn eine schonende chemische Methode zu wählen war, zumal die Endprodukte von der Beschaffenheit des Ausgangsmaterials sowie der Art der Einwirkung der chemischen Reagentien abhängig sind. Stoll hat nun, wie um einen Beweis der Richtigkeit seiner Annahme zu geben, mit diesen äußerst vorsichtigen Methoden aus gutem Mutterkorn Tyramin zu isolieren versucht, es gelang ihm jedoch nicht. Gab er jedoch 0,5 gr Tyramin zu 1 kg Droge, so konnte er diese Menge bis auf einen kleinen Rest wiedergewinnen. Die Mutterkornwirkung, auf Tyramin umgerechnet, würde jedoch eine Menge von 6—10 gr

Tyramin erforderlich machen. In der Aufschließung der Droge ging Stoll von der Kenntnis der amphoteren Eigenschaft der natürlichen Zellsubstanz, d. h. daß sie sowohl Säuren wie Basen zu absorbieren vermag, aus. Solange die Base noch von Begleitstoffen behaftet war, wandte er Säuren oder Alkalien zu deren Abtrennung an, aber nur solange als das gesuchte Alkaloid durch die amphotere Zellstubstanz vor Schädigungen bewahrt war. Durch einen mäßigen Zusatz von schwachsaurem Aluminiumsulfat wurden nun aus dem amphoteren Material basische Gruppen abgetrennt (gesättigt) und saure frei gemacht, ohne daß sich an der Reaktion des Materials etwas geändert hätte. Durch Äther oder Benzol wurden nun die Begleitstoffe herausgelöst. Nun wurde durch alkalische Reagentien z. B. Ammoniak, die gesuchte Base aus der Zellsubstanz abgelöst. Durch Eindampfen dieser Lösung erhielt Stoll einen kristallinischen Stoff, den er „Ergotamin" nannte. Die Elementaranalyse ergab in Verbindung mit der Molekulargewichtsbestimmung die Formel:

$$C_{33}H_{35}O_5N_5 = \text{Ergotamin.}$$

Von den chemischen Eigenschaften seien nur einige erwähnt. Ergotamin ist ein Alkaloid und zwar eine einsäurige, sehr schwache Base, trotz der 5 N-Atome. Die Salze des Alkaloids sind leicht löslich im Wasser, sie kristallisieren am schönsten aus einer Acetonlösung in rhombischen Prismen. Ergotamin läßt sich in Ergotaminin umwandeln ohne jedoch 1 Molekül Wasser zu verlieren. Das optische Drehvermögen beträgt in Chloroform $(a)\ {}^{20}_{D} = -155^{0}$ $(c = 0{,}6\ \%)$ also linksdrehend. Ergotaminin, rechtsdrehend $(a)\ {}^{20}_{D} = +381^{0}$ $(c = 0{,}6\ \%)$. Ergotamin gibt die bekannte Kellersche Farbreaktion (Blaufärbung).

Durch diese eben beschriebenen vorsichtigen Methoden gelang es also tatsächlich ein neues Alkaloid zu isolieren und gerade diese beweisen uns, in wieweit die chemischen Faktoren zu den Mißerfolgen früherer Forscher beigetragen haben.

Nun handelt es sich in erster Linie darum, in wieweit das Ergotamin der erwarteten therapeutischen Wirkung und somit der Lösung des Mutterkornproblems entspricht. Zu der chemischen Erfassung des Problems muß also noch die pharmakologische Überprüfung hinzukommen. Sie wurde von K. Spiro, Basel (Schw. Med. Wchschr. Juni 1921) unternommen und dabei folgendes festgestellt:

1. Am Meerschweinchenuterus wirkt Ergotamin äußerst stark in einer Lösung von 1 : 20 000 000. Das Charakteristische der Wir-

kung beruht auf der Steigerung oder Erzeugung der rhythmischen Pendelbewegungen, während der Tonus unregelmäßig beeinflußt wird. Weiterhin gilt als Charakteristikum, daß seine Wirkung erst nach einer gewissen Latenzzeit eintritt, daß sie dann jedoch sehr lange anhält, auch noch nach mehrmaligem Auswaschen. Fernerhin zeigt Ergotamin eine der Uteruswirkung entsprechende Darmwirkung und eine nicht anhaltende Blutdrucksteigerung. In toxischen Dosen verabreicht, erzeugt Ergotamin das für Mutterkorn charakteristische Bild: die Gangrän am Rattenschwanz und bei einigen Tieren Krämpfe.

Auf das periphere Gefäßsystem wirkt es konstriktorisch. In Übereinstimmung mit Dales und Bargers Beobachtung mit Ergotoxin, bewirkte auch das Ergotamin die „vasomotorische Umkehr" der Adrenalin-Blutdrucksteigerung, und erwies sich somit ebenfalls als ein ausgesprochenes Sympathikus-Gift. Jedoch wurde an einem nach Straub isolierten Froschherzen ebenfalls diese Umkehrwirkung festgestellt, was für die öfter zu beobachtende vagotrope Wirkung des Adrenalins spricht. Daher auch der Antagonismus zwischen Ca-Jonen und Adrenalin. Ein durch Ergotamin geschädigtes Froschherz wird andererseits durch Kalium noch mehr geschädigt; dem entspricht auch, daß die vagotropen Stoffe in ihrer Wirkung durch Ergotamin nicht beeinflußt werden. Besonderes Interesse verdient die Beziehung des Ergotamins zu Digitalis. Die sympathikuserregende Wirkung der Digitalis wird durch Ergotamin geschwächt, sodaß also eine Digitalisvergiftung durch Ergotamin gebessert werden kann. Eine Sympathikuslähmung durch Ergotamin kann durch Digitalis jedoch nur verschlechtert werden.

Stoll und Spiro konnten sich alsbald entschließen, nachdem pharmakologisch alles getan wurde, das Ergotamin zu erfassen, die Anwendung beim menschlichen Organismus zu versuchen. Bei Metrorrhagien und Nachgeburtsblutungen konnten denn auch ausgezeichnete Erfolge erzielt werden, sodaß auch alsbald Versuche in der Austreibungsperiode mit gutem Erfolg angestellt werden konnten. Durch diese ermutigenden Erfolge bestand also die begründete Hoffnung, daß Ergotamin die therapeutischen Wirkungen des Mutterkorns in sich vereinigt. Spiro hat als Abschluß der pharmakologischen Veröffentlichungen im Jahre 1921 eine Tabelle über die bisher gefundenen Stoffe des Mutterkorns veröffentlicht, in der er diese in spezifische und unspezifische und diese wieder in wirksame und unwirksame einteilt.

Uns interessieren hauptsächlich nur die spezifischen. Sie seien daher aufgezeigt:

Bestandteile des Mutterkorn.
(?) = unreine Substanzen.

unspezifische	spezifische	
↓		
unwichtig	unwirksam	wirksam
Farbstoffe wie	a) Krampf	b) Gangrän c) Uterus
Sclererythrin	Cornutin	Sphacelin- Ergotoxin
Ergochrysin	(?)	säure, Ergotamin
Ergothionein		Sphacelo- Ergotaminin
		toxin
		Ergotoxin

Mit ziemlicher Sicherheit, sagt Spiro, ist aus der Geschichte der Mutterkornepidemien zu schließen, daß der Ergotismus gangränosus und der Ergotismus convulsivus getrennt von einander vorgekommen sind, für beide also 2 verschiedene Stoffe in Frage kommen. Daher steht auch der Annahme nichts im Wege, daß auch der Stoff, der die Uteruswirkung verursacht, nichts mit diesen Stoffen zu tun hat. Es ist das große Verdienst Stolls, den spezifisch auf den Uterus wirksamen Bestandteil in Form des Ergotamins isoliert zu haben. Spiro gibt weiter in seiner Arbeit an, daß es ihm gelang, durch verschiedene Dosierung den Uterus vom Meerschweinchen anzuregen, und neben Steigerung von Tonus und Rhythmus auch echte Wehen zu erzeugen.

Um jedoch die Erzeugung von Wehen mit Ergotamin für therapeutische Zwecke zu prüfen, ist es notwendig am Menschen selbst Versuche anzustellen. Dieses vom ärztlichen Standpunkt aus unüberbrückbare Hindernis wird wohl der Erkenntnis für dauernd einen Riegel vorschieben, oder zumindesten würde es ein unmotiviertes Wagnis sein, ein bisher als uteruskontrahierendes Mittel als Wehenmittel zu versuchen.

Als die Darstellung und die pharmakologischen Eigenschaften des Ergotamins veröffentlicht wurden (1920) („Naturwissenschaften“ 11, 1923 Stoll), nahm H. Dale an, daß es sich um ein Alkaloid handelte, das in seiner Wirkungsweise dem Ergotoxin nahezu gleichkam. Durch Austausch verschiedener Proben der beiden Alkaloide konnten nun Dale, Stoll und Spiro die praktische Gleichartigkeit beider Alkaloide feststellen. Jedoch ist es das Verdienst Rothlins, in seiner Abhandlung über die

„Pharmakologische Identität der beiden Mutterkornalkaloide Ergotamin und Ergotoxin" (Kl. Wchschr. Januar 1933, p. 25) die Unterschiede der beiden dargestellt zu haben.

Es darf wohl als erwiesen betrachtet werden, daß Ergotamin und Ergotoxin (von Barger und Carr) als chemisch verschiedene Substanzen zu gelten haben. Das geht aus den Zahlen der Verbrennungsanalyse, aus der Löslichkeit der beiden Basen und deren Salze, sowie aus der verschiedenen Haltbarkeit hervor. Der chemische Unterschied wurde auch von verschiedenen Autoren bestätigt.

In pharmakologischer Hinsicht lagen jedoch die Verhältnisse bis jetzt anders. Es wurde bereits angeführt, daß Dale, Spiro und Rothlin die pharmakologische Wirkung am isolierten Organ als identisch bezeichnet hatten. Nach Beobachtungen von Rigler und Silberstern scheinen jedoch bemerkenswerte Unterschiede zu bestehen. Beide stellten fest, daß Ergotoxin, intravenös verabreicht, beim Kaninchen Hyperthermie, Ergotamin jedoch unter denselben Bedingungen zu Hypothermie führt. Es wurde von anderen Autoren jedoch versucht, diesen Unterschied durch entstehende Spaltprodukte oder Zersetzungsprodukte des Ergotoxins zu erklären, daß jedoch die reinen Alkaloide sich gleich verhalten. Die Untersuchungen Rothlins mit analysenreinem Ergotoxin und mit Ergotamin führten jedoch zu dem Ergebnis, daß Ergotoxin beim Kaninchen intravenös in geeigneten Dosen verabreicht (0,50 bis 1,5 mgr/kg) regelmäßig zu einem charakteristischen Symptomenbild führt, Emotion und Krampferscheinungen verbunden mit Hyperthermie. Die Temperatur erreichte in 1—2 Stunden 45 Grad. Die meisten Tiere gingen bei 42 Grad ein.

Ergotamin verursachte in denselben kleinen Dosen entweder Hypothermie oder keine Veränderung, stärkere Dosen verursachten leichte Hyperthermie und Erregung. In noch größeren Dosen treten analoge Erscheinungen wie bei Ergotoxin auf. Es ergibt sich durch eine größere Anzahl von Versuchen, daß Ergotamin erst in 2 mal so großen Dosen wie Ergotoxin dessen charakteristische Vergiftungserscheinungen hervorruft.

Aus diesen Versuchen ergibt sich also eine qualitative Gleichheit der Wirkungen, in quantitativer Hinsicht jedoch der Unterschied, daß Ergotoxin 2 mal wirksamer ist als Ergotamin. Damit ist zum chemischen Unterschied auch eine pharmakologische Differenzierung hinzugekommen, sodaß zusammenfassend festgestellt werden kann, daß zur Unterscheidung der beiden Alkaloide in pharmakologischer Hinsicht ausschließlich toxische Dosen

notwendig waren, daß beide aber innerhalb der therapeutischen Grenzen gleiche Wirkung haben.

Von Spiro ist also der pharmakologische Nachweis erbracht worden, daß Ergotamin ein Sympathikus-Gift darstellt, mit denselben Eigenschaften des Chrysotoxins, mit dem 1905—06 Dale seine grundlegenden Experimente angestellt hatte. In einer neuen Arbeit „Über die pharmakologische und therapeutische Wirkung des Ergotamins auf den Sympathikus" (Kl. Wchschr. Juli 1925, p. 1437) gelingt es Rothlin, eine der Grundfesten der Dale'schen Arbeit umzustoßen oder besser gesagt, wesentlich zu erweitern. Rothlin geht von der Tatsache aus, daß der periphere Anteil des autonomen Nervensystems in anatomischer und physiologischer Hinsicht vom Zentralnervensystem zu trennen ist, wie es von Langley und Dickson (Journal of Physiology, Bd. 11, 1890) durch die Entdeckung der elektiven Wirkung des Nikotins auf die Ganglienzellen bewiesen wurde. Durch weitere Reizstoffe oder „sympathische und parasympathische Giftstoffe" wurde eine elektive Affinität gewisser Substanzen zum sympathischen, anderer Stoffe zum parasympathischen Anteil des autonomen Nervensystems herausgefunden. Diese wurden dementsprechend als sympathiko- bezw. parasympathikomimetische Substanzen bezeichnet. Aus der Therapie ist bekannt, daß diese parasympathikomimetischen Substanzen weit zahlreicher sind, als die sympathikomimetischen. Die bekannteste der letzteren Gruppe ist das Adrenalin. Zu den parasympathikomimetischen zählen vor allen Dingen die bekannten Cholinkörper, Belladonna-Alkaloide, Pilokarpin usw. Somit sind die therapeutischen Erfolge mit Belladonna-Präparaten bei pathologischen Reizzuständen des Magen-Darmtraktus motorischer und sekretorischer Art als eine elektive Wirkung dieser Präparate auf den Parasympathikus pharmakologisch aufgeklärt.

Die Wirkungsart dieser sympathiko- und parasympathikomimetischen Stoffe ist also funktionell festgestellt. Sie beruht auf einer elektiven Affinität zu den peripheren Gebilden des autonomen Nervensystems. Es handelt sich dabei um eine Beeinflussung der sogenannten Myoneural-Verbindungen, der nervösen Endapparate, denen wir schon bei der Arbeit Dales begegnet sind. Nun ist jedoch weiter bekannt, daß es parasympathikomimetische Agentien mit fördernder und solche mit hemmender Wirkung gibt. Als Vertreter der ersteren Gruppe sei das Pilocarpin, als Vertreter der zweiten Gruppe das Atropin angeführt. Atropin ist also negativ-parasympathikotrop, während Pilocarpin positiv-parasympathikotrop ist.

Im gleichen Sinne wie das Pilocarpin dem Parasympathikus gegenüber, wirkt nun das Adrenalin dem Sympathikus gegenüber; Adrenalin ist also positiv-sympathikotrop; diese Tatsache ist ja einleuchtend, da die Wirkung des Adrenalins physiologisch gleichsinnig mit einem Sympathikusreiz ist. Es entsteht nun aber die Frage, ob es in der Pharmakologie negativ-sympathikotrope Agentien gibt. Und damit sind wir schon zur eigentlichen Aufgabe gelangt, die Mutterkornwirkung, bezw. Ergotamin, danach zu analysieren.

Schon Dale hat, wie in der oben angeführten Arbeit aus dem Jahre 1906 erwähnt, die negativ-sympathikotrope Wirkung des Chrysotoxins und nachträglich des von Barger und Carr isolierten Ergotoxins beschrieben und festgelegt. Dem Ergotoxin (Chrysotoxin und Cornutin) kommt also eine lähmende Wirkung auf die sympathisch-fördernden Nervenendigungen (= Myo-neuralverbindungen) zu.

Nun kam es darauf an, zu zeigen, ob Ergotamin in analoger Weise den sympathischen Teil des autonomen Nervensystems beeinflussen kann. Spiro hat bereits die vasomotorische Umkehrwirkung bestätigt.

Rothlin konnte im Versuch ebenfalls die negativ-sympathikotrope Wirkung des Ergotamins nachweisen.

1. An einem isolierten Gefäßstreifen der arteria mesenterica des Rindes wurde die Aufhebung der Adrenalin-Kontraktion durch Ergotamin demonstriert. Ebenso wurde die dilatierende Wirkung des Adrenalins an der arteria coronaris cordis durch Ergotamin aufgehoben. Rothlin fand weiter, daß Ergotamin in Dosen von 0,05—0,25 mgr/kg den Blutdruck des Kaninchens schwach, aber lang andauernd erhöht. In größeren Dosen jedoch eine Blutdrucksenkung bewirkt. Bei Katze und Hund stellte er ausschließlich Blutdruckerhöhung fest. Allerdings mußte Rothlin feststellen, daß eine so konstante und gleichmäßige Wirkung, wie sie das Adrenalin zeigt, durch Ergotamin nicht erreicht wurde. Er versuchte das durch die individuellen Schwankungen beim Versuch zu erklären. Wohl könnten gleichartige Verhältnisse wie bei Nikotin vorliegen, jedoch besteht hierin ein großer Unterschied, daß nämlich Nikotin die Ganglienzellen, während Ergotamin nur die Endigungen des Sympathikus beeinflußt. Rothlin fand jedoch, daß Ergotamin die isolierten und künstlich durchströmten Gefäße meist nicht kontrahiert und schloß daraus, daß die blutdrucksteigernde Wirkung des Ergotamins zunächst aus einem primären Reiz der Sympathikusganglien entsteht analog zu Nikotin und erst dann eine sekundäre periphere

Lähmung der sympathischen Nervenendigungen eintritt. Dies umso mehr, als durch mehrere aufeinander folgende Ergotamingaben eine viel schwächere Blutdrucksteigerung verursacht wurde als durch die erste.

2. Rothlin stellte jedoch auch fest, daß Ergotamin nicht nur am peripheren Gefäßapparat einwirkt, sondern auch das zentrale Blutbewegungsorgan beeinflußt. Es zeigte sich eine ausgesprochen negativ-sympathikotrope Wirkung am Herzen: denn Adrenalin hat in einer Konzentration von 1 : 2 000 000 am isolierten Froschherzen eine positiv-chrono- und inotrope Wirkung, und Ergotamintartrat 1 : 100 000 vermag diesen Effekt vollkommen zu unterdrücken. Dazu ist eine adäquate Ergotaminmenge notwendig. Kleine Ergotamindosen verursachen eine deutliche Abnahme der Pulsfrequenz bei Katze und Hund.

3. Die Hemmung bezw. die Aufhebung der sympathisch-fördernden Funktionen kann deutlich an der Samenblase des Meerschweinchens gezeigt werden. Durch Adrenalin wird diese zur Kontraktion mit rhythmischen Pendelbewegungen angeregt. Ergotamin verhindert den Eintritt dieser motorischen Wirkung.

4. Durch Adrenalin (0,05 mgr s. c.) wird eine Blutzuckererhöhung beim Kaninchen verursacht. Rothlin zeigte, daß durch eine rechtzeitig verabreichte Ergotaminmenge diese hyperglykämische Wirkung des Adrenalins vollkommen aufgehoben werden kann. Dieselbe Wirkung hat Ergotoxin. Der normale Blutzuckergehalt des Kaninchenblutes konnte jedoch nicht beeinflußt werden. Ergotamin vermag also eine Hyperglykämie nervös-sympathischen oder hormonalen (Adrenalin) Ursprungs jederzeit zu beeinflussen.

In diesen Ausführungen wurde also die 30 Jahre zurückliegende Dale'sche Auffassung von der Wirkung der Mutterkornalkaloide, und hier im besonderen des Ergotamins, vollauf bestätigt. Dale behauptet jedoch in dieser Arbeit, daß nur die sympathisch-fördernden Funktionen durch Mutterkorn beeinflußt oder gelähmt werden. Rothlin gelang es in den folgenden Experimenten zu beweisen, daß die Anschauung bezw. die Theorie Dales zu intensiv gefaßt ist; denn mit Ergotamin wurde nicht nur eine Lähmung der sympathisch-fördernden, sondern auch der sympathisch-hemmenden Funktionen erzielt und erwiesen.

Rothlin ging von der Tatsache aus, daß, wie Dale schon gefunden hatte, der Meerschweinchenuterus durch Adrenalin oder durch sympathischen Reiz gelähmt oder mindestens gehemmt wird. Nach Dale müßte also Mutterkorn,

in unserem Fall Ergotamin, auf diese Adrenalinwirkung keinen Einfluß haben. Der folgende Versuch zeigt das Gegenteil, wenn auch diese Wirkung am Uterus weit unregelmäßiger auftritt. Mit adäquaten Dosen Ergotamin kann jedoch immer eine relative oder absolute Hemmung erzeugt werden.

Es wurde in dem Experiment gezeigt, daß Adrenalin eine deutliche Hemmung des Tonus und des Rhythmus erzeugte (Adrenalin 1:5000000), die nach Ergotamintartrat (1:1000000) aufgehoben wurde, d. h. der Tonus nahm wieder zu, der Rhythmus steigerte sich wieder. Eine weitere Adrenalingabe beeinflußte den Tonus und den Rhythmus nicht mehr.

Ebenso ist es beim Dünn- und Dickdarm des Meerschweinchens. Auf Adrenalin nehmen die rhythmischen Pendelbewegungen sowie der Tonus ab. Wird nach der Feststellung der wirksamen Adrenalinmenge Ergotamin gegeben, so erhält man je nach Dosis des Ergotamins entweder keine Wirkung, schwache Förderung oder Hemmung. Nach Auswaschen des Testobjektes wird die wirksame Dosis von Adrenalin wieder geprüft und es zeigt sich eine abgeschwächte Adrenalinwirkung. Ist die Dosis Ergotamin mit der verabreichten Adrenalinmenge jedoch adäquat gewesen, so wurde eine vollständige Hemmung der Adrenalinwirkung beobachtet. Durch die Ergotamindosis wurde also das nachfolgende Adrenalin vollkommen unwirksam gemacht. Das wurde auch von anderen Autoren mittels anderer Versuchsmethoden bestätigt.

Den ausschlaggebenden Beweis dafür, daß Mutterkorn auch die sympathisch-hemmenden Funktionen lähmt, gab der Versuch mit dem Depressorphänomen. Es ist bekannt, daß zentrale Reizung des nervus depressor cordis eine Blutdrucksenkung zur Folge hat — der Versuch gelingt eindeutig beim Kaninchen. Ebenso kann dieser Depressorreflex durch zentrale Reizung des nervus vagus ausgelöst werden. Über die zentripetalen Bahnen ist ja schon viel bekannt, über die zentrifugalen Anteile dieses Reflexbogens ist man jedoch noch verschiedener Ansicht. Sind es nun sympathische oder parasympathische Bahnen, die die Gefäßerweiterung übermitteln? Der folgende Versuch gibt uns eine eindeutige Aufklärung.

Durch Reizung des nervus depressor wird eine Blutdrucksenkung = Gefäßerweiterung erzeugt. Durch Ergotamin i. v. wird diese aufgehoben. Gibt man jedoch statt Ergotamin Belladonna, so ergibt sich eine stärkere Blutdrucksenkung als vorher, eine darauffolgende Ergotaminverabreichung reduziert diese Sen-

kung auf ein Minimum. Da Belladonna eine negativ-parasympathikotrope Wirkung hat, kann bei der Annahme einer Beteiligung des Parasympathikus am Depressorreflex keine noch stärkere Blutdrucksenkung eintreten, sondern es müßte die Senkung aufgehoben werden. Unter weiterer Bezugnahme auf die elektive Affinität des Ergotamins zum Sympathikus ist also mit Sicherheit anzunehmen, daß der periphere = zentrifugale Reflexbogen des Depressor-Reflexes von sympathischen Fasern versorgt wird.

Damit ist ein neues Beweisstück angefügt worden, daß das Mutterkorn bezw. das Ergotamin nicht nur auf die sympathisch-fördernden, sondern auch auf die sympathisch-hemmenden Funktionen lähmend wirkt. Damit muß die von Dale aufgestellte Theorie auch auf die sympathisch-hemmenden Funktionen ausgedehnt werden. Die lähmende Wirkung des Ergotamins auf die sympathischen Nervenendigungen mit hemmender Funktion ist zwar nicht immer eindeutig ausgefallen, eklatant ist sie jedoch beim Depressorphänomen und der Darmtätigkeit. Auf Grund der pharmakologischen Ergebnisse beobachteten, wie Rothlin angibt, Eppinger und Hess die klinischen Bilder der Pathologie des autonomen N. S. Sie bildeten 2 treffende Begriffe: „Vagotonie" und „Sympathikotonie", die als Ausdruck für ein pathologisches Reizstadium entweder des Parasympathikus oder des Sympathikus gelten sollen. Entsprechend der Analogie des Adrenalins und des Atropins läßt sich bei pathologischen Zuständen des Sympathikus, wie angenommen wurde, auch das Ergotamin therapeutisch anwenden. Die experimentellen Versuche bestätigten auch diese Vermutungen. Besonders bei sympathikotonischen Zuständen des Gefäßsystems ließ sich das Ergotamin mit gutem Erfolg anwenden. Ebenso bei Tachycardie, essentieller Hypertonie und Migräne, angina pectoris. Schon allein in Bezug auf die modern gewordene Behandlungsart dieser sympathikotonischen Störungen wie Gefäßspasmen, Angina pectoris usw., bei denen Operationen vorgeschlagen werden, ist die rein medikamentöse Behandlung von unzweifelhaftem Vorzug.

Jedoch noch andere pathologische Zustände sind mit Symptomen sympathischer Übererregtheit gepaart. So die Basedow'sche Krankheit, Störungen im Klimakterium. Dabei kommt dem Ergotamin in zweifacher Hinsicht eine Bedeutung zu:

1. differential-diagnostisch für die Klärung von Symptomenkomplexen, denen eine Übererregtheit des Sympathikus zugeschrieben wird.

2. eine therapeutische in der Erwartung, daß dem Ergotamin eine günstige Wirkung bei der Sympathikotonie zukommt.

Rothlin führt die therapeutischen Ergebnisse von Porges und Adlersberg an, die Ergotamin bei Basedow verwendeten. „Der Kranke gab an, daß die Herzpalpitationen aufhörten, das Zittern nachlasse und die Schlaflosigkeit aufhöre." Der objektive Befund wurde dahingehend festgestellt, daß die Herzfrequenz vermindert sei, die Geräusche am Herzen und in den Gefäßen geschwunden seien, daß sich die Lidspalte verkleinert hätte und die Protrusio bulbi zurückgegangen wäre.

Aus diesen Versuchen und ihren Resultaten geht eine Analogie in pharmakologischer Hinsicht hervor. Genau so wie Atropin ein negativ-parasympathikotropes Agens ist, stellt Ergotamin ein solches von negativ-sympathikotroper Wirkung dar. Rothlin spricht daher von Ergotamin als von einem Paralysator des Sympathikus mit peripherem Angriffspunkt. Rothlin kommt dann zu seinen Schlußfolgerungen und stellt fest, daß

1. Ergotamin-Mutterkornalkaloid — neben den spezifischen Mutterkornwirkungen in geburtshilflicher und gynäkologischer Hinsicht, noch die Eigenschaft, die peripheren Nervenendigungen des Sympathikus zu lähmen, besitzt,

2. daß Ergotamin nicht nur die sympathisch-fördernden, sondern auch die sympathisch-hemmenden Funktionen lähmt,

3. daß der pharmakologische Antagonismus zwischen Pilocarpin-Atropin auf parasympathischem Gebiet ein Analogon durch Ergotamin-Adrenalin auf sympathischem Gebiet findet,

4. daß die Annahme berechtigt ist, daß dem Ergotamin in differential-diagnostischer und therapeutischer Hinsicht bei sympathikotonischen Krankheitsbildern eine bemerkenswerte Bedeutung zukommt.

Damit möchte ich mich wieder dem geschichtlichen Teil der Arbeit zuwenden.

Nachdem also der Arzneischatz mit einem derartig wirksamen Alkaloid des Mutterkorns bereichert worden ist, vergingen 12 Jahre, bis ein neues anderes Alkaloid von Wolf beschrieben und von der ungarischen Chinoin A.-G. hergestellt wurde. Es war dies das „Sensibamin". Es dauerte jedoch nicht lange, als im Jahre 1933 von Küßner im Merck'schen Laboratorium zu Darmstadt ein neues Alkaloid hergestellt wurde, das „Ergoclavin". Diese beiden Alkaloide hatten dieselbe empirische Formel

$$C_{31}H_{37}H_5O_5$$

= Ergoclavin und Sensibamin,

und ihre physiologischen Eigenschaften kommen sich gleich.

In ihrem Verhalten zu verschiedenen Lösungsmitteln verhielten sie sich verschieden, sodaß man an ihrer chemischen Identität doch zweifeln konnte. Dale berichtet darüber in dem oben erwähnten Vortrag in Montreux über physiologische Prüfungsergebnisse von Kreitmair und Vartiainen, daß diese beiden Alkaloide sich in ihrem physiologischen Verhalten in keiner Weise von dem Ergotoxin und Ergotamin unterscheiden. Bis zum Jahre 1932 hatte man also aus dem Mutterkorn 4 Alkaloide isoliert, die sich zwar chemisch und pharmakologisch von einander unterschieden, in therapeutischen Dosen geprüft, jedoch sehr wichtige Eigenschaften gemeinsam hatten. Wie stand es nun mit ihrer Wirkung in der praktischen Therapie? Nun, die vorhergehenden Versuche, Experimente und deren Ergebnisse sprachen für Ergotoxin und Ergotamin. Es ist jedoch so gewesen, daß das Ergotamin dem Ergotoxin in der therapeutischen Verwendung vorgezogen wurde, obwohl das Ergotoxin 14 Jahre vor Ergotamin bekannt war. Was auch die Ursache dieses Vorzugs sein mag, ob bessere Wirksamkeit, bessere Verträglichkeit oder auch nur bessere Propaganda der schweizerischen und schlechtere der englischen chemischen Fabriken, jeglicher Verdacht, daß er auf dem Unterschied der Wirksamkeit beruhte, wurde durch die klinischen Untersuchungen Chassar Moirs, London, im Jahre 1932 beseitigt. Moir registrierte bei geeigneten Wöchnerinnen die Uteruskontraktionen in der ersten Woche nach der Geburt mit einem einfachen, aber genauen, mechanischen Apparat. Die erregenden Wirkungen von Ergotoxin und Ergotamin auf die Uterustätigkeit waren in jeder Beziehung, wenn sie in Dosen von 0,25—0,5 mgr injiziert wurden, so ähnlich, daß beide in ihrer Wirkung nicht voneinander zu unterscheiden waren. Als später Sensibamin und Ergoclavin zur Verfügung standen, wurden auch diese beiden Alkaloide zur Untersuchung mit der gleichen Methode herangezogen und mit den Ergebnissen von Ergotoxin und Ergotamin verglichen. Auch hier zeigte sich, wie schon vorher betont wurde, daß diese Alkaloide in ihrer therapeutischen Wirksamkeit identisch waren mit den vorhergehenden. Jedoch brachte Moir einen ganz neuen Gedanken in die Mutterkornforschung. Es war bekannt, daß die früheren Ärzte, bevor man daran dachte, irgendein Alkaloid im Mutterkorn zu vermuten, nur wässerige Mutterkornauszüge zu Heilzwecken verwandten. Dale stellte jedoch in seinen früheren Versuchen fest, daß die wässerigen Mutterkornauszüge keine wesentliche Menge von Ergotoxin enthielten, und ferner, daß Ergotoxin in reiner Lösung per os gegeben, verhältnismäßig geringe toxische Wirkungen zeigt; Moir kam nun darauf, aus

all den geprüften Mutterkornalkaloiden wässerige Lösungen herzustellen und sie auf ihre Wirkung bei peroraler Verabreichung zu prüfen. Er kam zu dem überraschenden Resultat, daß keines der 4 Alkaloide eine mehr als schwache, unsichere und lang verzögerte Wirkung auf den Uterus hatte, selbst wenn Dosen in Höhe von 2 mgr angewendet wurden. War es möglich, daß der wässerige Mutterkornauszug noch einen anderen wirksamen Stoff enthielt, der der Erkenntnis bei den genauesten und schonendsten Untersuchungen entgangen war? Diese Frage mußte sich naturgemäß ergeben, denn ein anderer Weg war kaum mehr beschreitbar. Man machte mit jedem bisher gefundenen Stoff Versuche mit wässerigen Lösungen; jedoch keine der isolierten Substanzen wirkten per os gegeben in auch nur annähernd derselben Weise als die intravenös applizierten reinen Alkaloide. Moir stellte deshalb wässerige Auszüge von Mutterkorn her und gab sie per os. Mittels seiner genauen mechanischen Methode, die den Vorteil hatte, daß die Uteruskontraktionen und deren Aufzeichnungen unter Mitarbeit der Patientinnen stundenlang ohne Unbehagen und ohne Gebrauch von Betäubungsmitteln fortgesetzt werden konnten, war er imstande unter diesen idealen Bedingungen die Wirkungen dieser Extrakte zu überprüfen. Er bekam auch sofortige und entscheidende Antwort! 5—10 Minuten nach der Verabfolgung einer gewöhnlichen Dosis des Extraktes zeigte der Uterus einen sich schnell ausbildenden Zustand starker rhythmischer Tätigkeit, der an Intensität nur mit dem nach einer Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt zu vergleichen war. Das charakteristische Merkmal der Wirkung war eine schnelle Aufeinanderfolge von starken Zusammenziehungen und nicht so sehr einer Tonuszunahme. Diese erhöhte Uterustätigkeit hielt 1 Stunde und länger an. Die Wirkung beruhte offenbar auf einem neuen Stoff im Mutterkorn. Sie konnte nicht, wie oben schon erwähnt, auf den bisher bekannten Alkaloiden beruhen, da diese entweder gar nicht oder nur ganz gering wirkten und selbst dann die eben gezeigte Wirkung nicht in diesem Maße hervorgerufen hätten. Tyramin und Histamin konnten diese Wirkung auch nicht hervorrufen, denn, wie Dale nachgewiesen hat, ist ihre Wirkung bei peroraler Applikation weit schwächer als die der Alkaloide. Es schien kaum zweifelhaft, daß Moir mit seiner Behauptung recht hatte, wonach diese Wirkung durch eine neue, bisher unbekannte Substanz im Mutterkorn hervorgerufen wird. Die Vermutung, denn um eine solche konnte es sich bis jetzt nur handeln, wurde erst dann als richtig bestätigt, als man mit Mutterkornextrakten, die absolut frei waren von den bekannten wirksamen Stoffen bezw. Alka-

loiden, eben dieselben Wirkungen bei peroraler Verabreichung erzielte.

Dale stellte auch alsbald Proben zu der angegebenen Verwendung her. (Schw. med. Wchschr. 37. 1935). Von einer guten Mutterkornsorte machte Dale zwei Extrakte, die eine nach den Angaben der amerikanischen Pharmakopoe mit angesäuertem Alkohol, die also praktisch die gesamte Menge der Alkaloide der Ergotoxingruppe enthielt, und eine zweite, die nach Angaben der britischen Pharmakopoe hergestellt war und praktisch frei von Alkaloiden war. Die Versuche, die von Gynäkologen angestellt wurden, konnten jedoch nicht zu einem abschließenden Ergebnis geführt werden. Dudley und Moir gelang es jedoch nach 3 Jahren diesen Stoff zu isolieren und seine Natur zu untersuchen. Sie veröffentlichten ihre Ergebnisse im British Medical Journal 1935. In ihrer Abhandlung zeigten sie, daß er ein Alkaloid war und eine intensive Wirkung auf den menschlichen Uterus besitzt. Er hat ein kleineres Molekül als alle Alkaloide der Ergotamin-Ergotoxingruppe, gab jedoch die, allen Mutterkornalkaloiden eigene, Farbreaktion, sodaß eine chemische Verwandtschaft nicht abzuleugnen war. Das neue Alkaloid erhielt den Namen „Ergometrin". Seine chemische Formel wurde mit

$$C_{19}H_{23}O_2N_3$$

angegeben. Zur selben Zeit haben unabhängig von einander Kharasch und Legault einerseits sowie Stoll und Burckhardt andererseits je ein neues Alkaloid entdeckt. Stoll und Burckhardt nannten das ihre Ergobasin, die beiden Amerikaner nannten es Ergotocin. Dazu kam noch ein Amerikaner, der ein weiteres Alkaloid fand, das Ergostetrin. Einem von Dale gemachten Vorschlag zufolge wurden diese neuen Alkaloide gegenseitig ausgetauscht und chemisch und pharmakologisch genau untersucht. Es zeigte sich, wie Dale behauptet, nachdem Reinigungen der einzelnen Alkaloide vorgenommen wurden, daß alle 4 neuen Alkaloide miteinander zum mindesten in ihrer pharmakologischen Wirksamkeit gleich waren. In chemischer Hinsicht bestanden insofern Unterschiede, als für Ergotocin von Legault und Kharasch die Formel

$$C_{21}H_{27}O_3N_3$$

angegeben wird. Es erübrigt sich hier auf jedes einzelne neue Alkaloid speziell einzugehen, denn die pharmakologische Identität aller erlaubt eines als pars pro toto in seiner Chemie, Pharmakologie und Physiologie erschöpfend zu behandeln. Ich halte

mich deshalb an die Ausführungen, die Professor Stoll in „Science" unter dem Titel „The new ergot alkaloid" veröffentlichte.

Stoll berichtet, daß er, durch die Entdeckung Moirs angeregt, durch eben die schonenden Methoden, die er schon einmal anwandte zur Isolierung seines Ergotamins, zu neuen Resultaten kommen wollte. In der verwendeten Mutterkornsorte konnte jedoch nur eine enorme Menge Ergotamin, aber kein neues Alkaloid gefunden werden. Als er jedoch spanisches Mutterkorn nahm, entdeckte er zu Beginn des Jahres 1935 ein neues Alkaloid, von unbekannten Eigenschaften, das den Namen „Ergobasin" erhielt. Die chemischen, von Stoll geprüften, und pharmakologischen, von Rothlin besprochenen, Eigenschaften seien in Kürze angeführt.

Ergobasin ist in chemischer Hinsicht weit verschieden von den bisher gefundenen Mutterkornalkaloiden. Es ist sehr leicht wasserlöslich, schwer dagegen in Chloroform. Es bildet leicht Salze, wie Chloride, Sulfate, Tartrate und Pikrate. Diese Salze können leicht auskristallisiert werden, wobei Kristallbildungen in Form von Prismen und Nadeln entstehen. (Tartrat).

Die englischen Autoren fanden in einer 0,1%igen Lösung ihres Ergometrins in Chloroform ein optisches Drehvermögen von (a) D = —45 Grad, während es Stoll nicht gelang, eine solche Konzentration des Ergobasin in Chloroform zu erreichen und damit auch keine direkt vergleichbaren Polarisationswerte zu erzielen, da das Ergobasin, wie schon erwähnt, in Chloroform schwer löslich ist. In einer wässerigen Lösung wurde für Ergobasin die spezifische Drehung

$$(a)\ {}^{20}_{D} = +\ 90\ \text{Grad}\ (c = 0{,}25\ \%) \qquad \text{gefunden}$$

Um jedoch einige vergleichbare Resultate mit denen von Dudley und Moir zu haben, wurden neue Lösungen von Ergobasin in reinem Aethylalkohol und in Gemischen von Alkohol mit Chloroform hergestellt und diese polarisiert. Gleichzeitig wurden zu Vergleichszwecken Polarisationswerte des Ergometrins herangezogen.

Für die neuen Lösungen des Ergobasin ergaben sich dann folgende Werte:

$(a)\ {}^{20}_{D} = +\ 42$ Grad ($c = 0{,}8\ \%$ in Aethylalkohol)

$(a)\ {}^{20}_{D} = +\ 44$ Grad ($c = 0{,}8\ \%$ in 70 Chloroform u. 30 Alkohol

$(a)\ {}^{20}_{D} = +$ 36 Grad (c = 0,4 % in 85 Chloroform u. 15 Alkohol)

$(a)\ {}^{20}_{D} = -$ 23 Grad (c = 0,2 % in 92,5 Chloroform u. 7,5 Alkohol).

Während also Ergometrin in reinem Chloroform einen negativen Drehwert besitzt, hat Ergobasin in einer größtmöglichen Menge Chloroform (92,5 %) einen positiven Drehwert und es ist kaum zu erwarten, daß bei Verwendung einer reinen Chloroformlösung, in der sich, wie schon erwähnt, Ergobasin nicht in den Mengen wie Ergometrin auflösen läßt, der Drehwert plötzlich ins Negative umschlägt. Der Vergleich der beiden wurde weitergeführt, indem Elementaranalysen angestellt wurden. Für Ergometrin ergaben sich: C = 71,46 %, H = 7,38 %, N = 11,66 % (Dudley und Moir), während sich für das Ergobasin in 2 Analysen folgende Werte ergaben:

1. C = 69,94 %, H = 7,15 %, N = 12,60 %,
2. C = 70,07 %, H = 7,35 %, N = 12,69 %.

Die für beide Alkaloide angegebene Formel ergab als berechnete Werte:

C = 70,11 %, H = 7,13 %, N = 12,92 %, $(= C_{19}H_{22}O_2N_3)$.

Damit ergibt sich eindeutig, daß Ergobasin und Ergometrin nichtidentisch sind. Nach diesen Vergleichsuntersuchungen wurden die Ergebnisse der Ergobasinchemie der Academie des Sciences in Paris 1935 unterbreitet und gleichzeitig von Stoll in der „Science" November 1935 veröffentlicht („a new ergot alkaloid"), wobei hier ausführlich die Alkaloidnatur sowie die chemischen Eigenschaften des Ergobasins dargelegt wurden. Von diesem Zeitpunkt an haben die Angaben über Ergometrin eine Änderung erfahren. Im „Pharmaceutical Journal" 1935 gibt Dudley nach erneuten Untersuchungen den Drehwert des Ergometrin in alkoholischer Lösung als positiv an und Moir, im „British Medical Journal" 3890, 1935 und Dale in der Schweizer Med. Wochenschrift 65, 1935 teilten anschließend daran mit, daß sich die Werte der Elementaranalyse für Ergometrin mit denen des Ergobasin nahezu decken würden.

Es waren also wieder Versuche bezüglich der chemischen Zusammensetzung, chemischen Verhaltens, Chloroform- und Wasserlöslichkeit, optischen Drehvermögens usw. notwendig, um den Zusammenhang der beiden Alkaloide zu klären. Dabei wurden schon wie vorher die beiden Präparate gegenseitig ausgetauscht und nun untersucht. Jetzt wurde für beide Alkaloide ein

Schmelzpunkt von 160 Grad gefunden. Die Polarisation in Wasser ergab für

Ergometrin $(a)\ {}^{23}_{D} = +79$ Grad $(c = 0{,}199\ \%)$ und für

Ergobasin $(a)\ {}^{23}_{D} = +86$ Grad $(c = 0{,}199\ \%)$,

also optische Drehwerte, die sehr nahe beieinanderliegen. Ebenso fand man für die Polarisation in Chloroform fast übereinstimmende Werte:

für Ergometrin $(a)\ {}^{25}_{D} = -55$ Grad $(c = 0{,}082)$ und

für Ergobasin $(a)\ {}^{25}_{D} = -44$ Grad $(c = 0{,}08)$.

Auch für die Salze der beiden Alkaloide wurden die optischen Drehwerte festgestellt. So fand man für das Ergometrin-Chlorhydrat einen Schmelzpunkt von 245 Grad und einen Drehwert von

$$(a)\ {}^{20}_{D} = +61 \text{ Grad } (c = 0{,}604\ \%)$$

und für Ergobasin-Chlorhydrat bei einem Schmelzpunkt von 244 Grad einen optischen Drehwert von

$$(a)\ {}^{20}_{D} = +65 \text{ Grad } (c = 1{,}0\ \%).$$

Aus dem Vergleich dieser neuen Daten ergibt sich, daß die beiden Alkaloide nun doch identisch waren; die Abweichungen bei den Polarisationswerten erklären sich aus der Tatsache, daß beide Alkaloide bei der Umkristallisation z. B. aus Benzol mit adsorptiv gebundenen Kristallösungsmitteln auskristallisieren, diese jedoch sehr schwer (nur im Hochvakuum bei 54 Grad) wieder abgeben.

Es seien jedoch hier auch noch die Ergebnisse von W. Jacobs und C. Craigs aus „Science" Bd. 82, 1935 erwähnt, die durch Vergleich ihres Alkaloids mit Ergobasin eine Identität beider feststellen. Ihnen gelang es, durch Analyse nicht nur die Formel $C_{19}H_{23}O_2N_3$ zu bestätigen, sondern auch darzulegen, wie Ergobasin in Lysergsäure und 2 — 1 Aminopropanol gespalten werden kann und damit den konstitutionellen Zusammenhang des Ergobasins mit den Alkaloiden der Ergotamin-Ergotoxin-Gruppe festzustellen, da bei diesen ja auch die Lysergsäure als Teil des Moleküls vorhanden ist.

Ergobasin (Hydrolyse + H_2O)

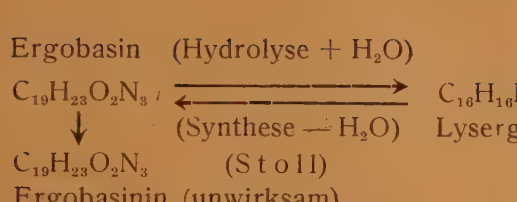
$$C_{19}H_{23}O_2N_3 \rightleftarrows C_{16}H_{16}N_2O_2 + CH_3CHOHCH_2NH_2$$

(Synthese — H_2O) Lysergsäure Alaninol

$\downarrow$

$C_{19}H_{23}O_2N_3$ (Stoll)

Ergobasinin (unwirksam)



Mit dem Ergostetrin, das von Prof. Thompson in seinen Ausführungen „Science" Bd. 81, 1935, p. 636 beschrieben wurde, konnten bezüglich der Löslichkeit, Kristallform und optischer Drehung (a) $\frac{20}{D} = + 88{,}5$ Grad im Austausch mit Ergobasin Versuche angestellt werden, die die Wahrscheinlichkeit der Identität der beiden Alkaloide ergaben.

Jedoch scheint die Vermutung, die Dale hatte, als er von der Identität all der neuen Alkaloide sprach, in dem Ergotocin, das Kharasch und Legault in „Science" Bd. 81, p. 614, 1935 beschrieben, nicht gerechtfertigt zu sein. Trotz feiner und genauer Analysen stellen die beiden Autoren in $C_{21}H_{27}N_3O_3$ eine wesentlich andere Formel auf als wie sie Ergometrin und Ergobasin haben. Das Molekül ist größer und auch in der Schwierigkeit der Salzbildung mit einbasischen Säuren scheint das Ergotocin dem Ergobasin diametral gegenüber zu stehen. Der Vergleich der beiden ist jedoch noch nicht abgeschlossen, somit kann auch ein endgültiges Urteil noch nicht gebildet werden.

In chemischer Hinsicht ist also durch die Anregungen Moirs tatsächlich ein neues, bisher unbekanntes Mutterkornalkaloid isoliert worden und zwar ein solches, das, per os gegeben, eben dieselben Wirkungen zeigte als die Alkaloide, die in einer über 50-jährigen Forschungsdauer gefunden worden sind. Von erhöhtem Interesse ist an dieser Stelle jedoch die pharmakologische Erfassung des Ergobasins und seine darauf fussende therapeutische Anwendung in der praktischen Medizin, Geburtshilfe und Gynäkologie. Rothlin hat das Ergobasin einer genauen pharmakologischen Prüfung unterzogen und er konnte in seiner Veröffentlichung in der Schw. Med. Wchschr. Nr. 39, 1935, durch Vergleich mit Ergotamin, schon wesentliche Unterschiede zeigen.

Zum Teil sind die pharmakologischen Eigenschaften des Ergobasins übereinstimmend, zum Teil verschieden vom Ergotamin. Vor allen Dingen hat es eine gleiche Wirkung auf den Uterus. Bei der Katze führt perorale Verabreichung zum Abort. Beide (Ergotamin und Ergobasin) kontrahieren den Uterus des Meerschweinchens und des Kaninchens in vitro, wobei Ergobasin

am Uterus des Kaninchens eher rascher und stärker wird, was ja aus dem niedrigen Molekulargewicht abzuleiten ist; die Wirkung, die 2 mal stärker ist als die des Ergotamins, ist jedoch besser reversibel bezw. auswaschbar als bei Ergotamin.

Der Uterus in situ wird nach intravenöser und peroraler Verabreichung, besonders beim Kaninchen, regelmäßig und stark kontrahiert.

Im Kreislauf bestehen zwischen Ergobasin und Ergotamin zum Teil Übereinstimmung, zum Teil quantitative und qualitative Unterschiede, die sich insbesondere bei verschiedenen Tierarten zeigen lassen. Ergotamin erhöht zum Beispiel den Blutdruck beim Kaninchen in schwachen, und senkt ihn in starken Dosen, während Ergobasin nur eine Blutdruckerhöhung bewirkt. Ergobasin, intravenös oder peroral verabreicht, erniedrigt den Blutdruck der Katze deutlich, während Ergotamin ihn erhöht oder unbeeinflußt läßt, ihn aber niemals senkt.

Beide erzeugen eine Atmungsbeschleunigung, bei starken Dosen wird jedoch die Atmung flacher.

Beide beeinflussen die Körpertemperatur. Sie wird bei Ratte und Maus durch Ergobasin und Ergotamin erniedrigt. Das Kaninchen jedoch reagiert auf Ergotamin in kleinen Dosen mit Hypothermie, in größeren Dosen mit Hyperthermie, im Gegensatz zu Ergobasin, das stets Hyperthermie erzeugt.

Prinzipielle Unterschiede bestehen zwischen Ergobasin und Ergotamin auf dem Gebiete der sympathisch-geförderten Funktionen.

Wie schon ausführlich dargelegt, hat das Ergotamin die Eigenschaft, die Blutdruckerhöhung durch Adrenalin oder als Folge eines Sympathikusreizes zu hemmen, ja sogar umzukehren (Dale). Ergobasin fehlt diese Eigenschaft vollständig. Ebenso wird die Adrenalinwirkung am Uterus des Kaninchens nicht gehemmt, was für sämtliche Mutterkornalkaloide von solcher Charakteristik ist, daß die Wirkung (Adrenalinhemmung) zur Standardisierung der galenischen Mutterkornpräparate verwendet wird. Rothlin konnte im Gegenteil feststellen, daß Ergobasin eine gut faßbare Steigerung der Adrenalinwirkung am Blutdruck und besonders am Blutzucker zur Folge hat.

In toxikologischer Hinsicht erweist sich Ergobasin jedoch weit weniger giftig als Ergotamin. Das Verhältnis der mittleren letalen Dosis von Ergobasin zu Ergotamin beträgt bei der Maus 3 : 1 (i. v.), bei der Ratte 4 : 1 (s. c.), beim Kaninchen 3—4 : 1 (i. v.),

beim Hahn 10 : 1 (i. m.). Bei der Katze lagen die Dosen nebeneinander, also hat hier Ergobasin dieselbe Toxitität bei subkutaner Verabreichung wie Ergotamin. Die durch Überdosierung beider Alkaloide erreichten Vergiftungserscheinungen stimmen in Erscheinungen, wie Haarsträuben, Ataxie, Salivation, Unruhe, psychische Erregung, Bösartigkeit, Beschleunigung der Atmung, Hyperthermie und eventuelle Krämpfe und Lähmungserscheinungen überein, andererseits sind sie grundverschieden voneinander; die Pupillen, die nach Ergotamin maximal verengert sind, werden durch Ergobasin maximal erweitert. Beim Hahn werden wohl Kamm und Bart zyanotisch nach Ergobasin, jedoch konnte auch mit stark toxischen Dosen keine Gangrän erzeugt werden, auch nicht am Rattenschwanz, wie das bei den Alkaloiden Ergotamin und Ergotoxin der Fall ist. Bei Anwendung einer Narkose wird das Auftreten typischer Vergiftungserscheinungen nach Ergotamin und Ergobasin, wie Aufregung, Atembeschleunigung und Hyperthermie verhindert. Rothlin schließt aus diesem Verhalten auf einen zentralen Angriffspunkt der Vergiftung, welche nach hohen Dosen eintritt.

Zur Übersicht der pharmakologischen Wirkung des Ergobasin und deren Unterschied vom Ergotamin möge nachstehende Tabelle dienen (nach Rothlin):

	Ergotamin	Ergobasin
1. Uterus		
Abort (Katze) 0,5 mg—1/kg peroral	+	+
Wirkung in Vitro:		
Ratte	Hemmung	Hemmung
Meerschweinchen	Kontraktion	Kontraktion
Kaninchen	Kontraktion	Kontraktion
Katze	? Kontr.	? Kontr.
Wirkung in situ:		
Kaninchen i. v., enteral	Tonus u. Peristaltikzunahme	Tonus u. Peristaltikzunahme
Katze	„	„
2. Kreislauf		
a) Blutdruck		
Kaninchen in klein. Dos.	Erhöhung	starke Erhöhung
Narkose große Dos.	Erniedrigung	Erhöhg. sek. Senk.
Katze in Nark. i. v.	Erhöhung	Erniedrigung
b) Herz — Lunge	—	—

	Ergotamin	Ergobasin
c) Gefäße:		
Kaninchenohr, künstl. durchstr.	Kontraktion	starke Kontraktion
Hahnenkamm	Zyanose - Gangrän	Zyanose o. Gangrän
Depressor-Phänomen:		
Katze und Kaninchen i. v.	Senkung 3x stärker als Ergob.	Hemmung der RR-Senkung
3. Atmung		
Kaninchen und Katze i. v. und s. c.	Frequenzzunahme	Frequenzzunahme
4. Körpertemperatur		
Maus s. c.	Erniedrigung	Erniedrigung
Meerschweinchen	—	„
Kaninchen i. v. klein. Dos.	Erniedrigung	Erhöhung
große Dos.	Erhöhung	Erhöhung
Katze s. c. große Dos.	Erhöhung	stark. Erhöhung
5. Blutzucker		
Kaninchen und Hund	Keine Wirkung Hemmung der Adrenalinhyperglykämie	Hyperglykämie Erhöhung der Adrenalinhyperglykämie
6. Sympathische Funktionen		
Kaninchen — Uterus:	Adrenalin-Hemmg.	Weder Hemmung
Katzenblutdruck	oder Umkehr	noch Umkehr
Gefäße der Nieren	„	„
Gefäße des Darmes	„	„
Pupille	Verengerung	Erweiterung

Nach diesen wesentlichen Daten, chemischer und pharmakologischer Natur, läßt sich das Ergobasin in einen biogenetischen Zusammenhang mit allen Mutterkornalkaloiden bringen. Vor allem gilt das für die charakteristische und übereinstimmende Wirkung auf den Uterus.

Dagegen bestehen prinzipielle Unterschiede, so vor allem das Fehlen der spezifischen Affinität des Ergobasins zu den sympathisch-geförderten Funktionen, welche Eigenschaft, wie eingehend erläutert, den anderen Mutterkornalkaloiden der Ergotamin-Ergotoxin-Gruppe in so hohem Maße zukommt. Diese Analysen führen also in praktisch-therapeutischer Hinsicht zu folgendem Endresultat:

Es kann mit Bestimmtheit angenommen werden, daß dem Ergobasin in dem Indikationsgebiet, der Erzielung einer Uterus-

kontraktion, eine außerordentlich wichtige Rolle zukommt, zumal die Verabreichung per os eine ideale Verabreichungsbedingung darstellt, die, bei Umgehung der Injektionsnadel, eine wesentliche Erleichterung für den Arzt und in erster Linie für den Patienten darstellt. In Bezug auf die vegetativen Neurosen mit vorwiegend sympathiko-tonischer Grundlage fällt dagegen das Ergobasin als Therapeutikum, wegen des Fehlens der Wirkung auf den sympathisch-fördernden Funktionen, vollkommen aus, sodaß diese Anwendung nur dem Ergotamin oder Ergotoxin vorbehalten ist.

Dieser chemisch-pharmakologisch-toxischen Analyse und Untersuchung mußten jedoch auch die klinischen folgen, um das Ergobasin für eine spätere Verwendbarkeit geeignet zu machen und vor allen Dingen seine Verwendbarkeit am menschlichen Organismus zu klären.

Es ist in einer Beziehung verhältnismäßig einfach das Ergobasin der klinischen Untersuchung zugänglich zu machen. Nach den bisherigen Ergebnissen der Pharmakologie und Toxikologie konnte man die Wirkung auf den puerperalen Uterus, bei Lochienstauung, nach Kaiserschnitten usw. also vor allem im Wochenbett und besonders bei Nachgeburts- und Nachblutungen, ohne Bedenken in ärztlicher Hinsicht zu haben, untersuchen. Zur Verwendung vor und während der Geburt wird man sich wohl nie entschließen können — außer, es müßten sich im Laufe der therapeutischen Anwendung des Ergobasins neue Gesichtspunkte, die eine Verwendung als Wehenmittel zuließen, ergeben — denn dem Ergobasin hängt zu sehr noch der Name „Mutterkorn" an, als daß man nun ungeachtet der Mutterkornwirkung eines seiner Alkaloide zu einem Wehenmittel stempeln könnte. Die Gefahr, die für Mutter und Kind bestände, wenn aus dem Wehenmittel plötzlich ein Uteruskontraktionsmittel würde, geben meiner hier dargetanen Auffassung sicher nicht unrecht.

Gegen Verwendung des Ergobasins in den oben angeführten Indikationsgebieten ist jedoch nichts einzuwenden und es sind klinische Untersuchungen auf breiter Basis im Gange, das Ergobasin zu erfassen.

Ich nehme, vor meinen eigenen Ergebnissen, die Veröffentlichung aus der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt, die L. Wirth in der Münchener Medizinischen Wochenschrift Nr. 9, 1937, p. 324 unter dem Titel „Klinische Erfahrung mit einem neuen Mutterkornwirkstoff" brachte, zu Hilfe, um mit deren aus-

führlichen Darstellung die Wirkungsweise des Ergobasins darzulegen.

Wirth spricht über Erfahrungen mit dem „Basergin", dem Handelsnamen des Ergobasin, am Wochenbett, bei Schnittentbindungen und bei Nachgeburtsblutungen. Die zur Verfügung stehenden Präparate waren „Basergin"-Ampullen zu 1 ccm = 0,2 mgr Ergobasintartrat, Basergin-Tropflösung: 30 Tropfen = 1 ccm = 0,25 mgr Ergobasintartrat und Neo-Gynergen-Ampullen und Tropflösung je 1 ccm = 0,125 mgr Ergobasintartrat + 0,25 mgr Gynergen.

In der Wochenbettsperiode wurden 100 Frauen, die eine normale Geburt durchgemacht hatten, Basergin in Tropfenform gegeben. Die erwünschte Wirkung wurde bei 2—3 maliger Verabreichung von 15—20 gtt. pro die, 6—8 Tage lang gegeben, beobachtet. Dabei trat bei höheren Dosen Übelkeit ein, ohne daß die Wirkung eine bessere wurde. Zu statistischen Zwecken wurden 100 Wöchnerinnen ohne Basergin-Prophylaxe zu Vergleich gezogen und dabei festgestellt, daß der Verlauf des Wochenbetts der Wöchnerinnen mit Basergin-Prophylaxe weit ungestörter war als der ohne Basergin-Prophylaxe; die Morbidität im Wochenbett sank durch diese prophylaktische Ergobasingabe auf ein Drittel. Bei Subinvolutio uteri wurden in 10 Fällen Basergininjektionen gemacht mit dem Erfolg, daß am nächsten Tag in 6 Fällen der Uterus seine gehörige Größe annahm.

In 221 Fällen von deutlicher Lochialstauung, davon 117 mit Temperaturanstieg über 37,8 Grad, wurden 1—2 Tage lang 2—3-mal täglich 15—20 Tropfen Basergin gegeben. Alsbald fiel die Temperatur zur Norm, bei allen verstärkte sich in den nächsten Tagen der Wochenfluß und eine bessere Rückbildung des Uterus trat ein.

Somit war eine gewisse Dosierung schon gegeben: es genügten 2—3 mal tgl. 15—20 Tropfen, um eine gewünschte Wirkung zu erzielen.

Nach diesen Anhaltspunkten, über Verträglichkeit und Dosierung, konnte Ergobasin an Schnittentbindungen versucht werden.

Bei 9 Schnittentbindungen, bei denen die Blase teils gesprungen, teils noch stehend war, wurden in 5 Fällen Basergin und in 4 Fällen Neo-Gynergen gegeben. In 7 Fällen wurden etwa 10—15 Sekunden nach intramuraler Injektion von 1 ccm eine kräftige Kontraktion beobachtet und danach sofortiger Blutungsstillstand. Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Injektion abseits der Schnittwunde zu machen ist. Bei den 2 weiteren war keine Wir-

kung festzustellen, da durch zu nahe an der Schnittlinie gelegene Injektion wahrscheinlich das Mittel mit dem Blutstrom wieder ausgewaschen wurde. Viermal nahm der Autor eine Sectio am wehenlosen Uterus vor. Intravenöse Injektion von 1 ccm sofort nach der Extraktion erzielte bei 2 Fällen eine prompte Wirkung. In den beiden anderen wurden kurz vor der Durchtrennung der Uterusmuskulatur die Injektionen vorgenommen. Nach der Entnahme des Kindes zeigte sich der Uterus in maximaler Kontraktion.

Bei vorzeitigen Schwangerschaftsunterbrechungen durch Schnittentbindungen, im 4. bis 8. Monat, also auch ohne daß der Uterus sensibilisiert ist, konnte eine prompte Wirkung der intramuralen Injektion von 1 ccm Basergin beobachtet werden.

Bei einer Sectio wegen Placenta praevia wurden ebenfalls 2 ccm Basergin intravenös gegeben; hierbei die Beobachtung, daß sich neben dem Fundus auch das untere Uterinsegment deutlich kontrahierte.

Sehr anschaulich konnte die Wirkung des Ergobasin bei 2 Fällen verfolgt werden, in denen es nach der Geburt zur Laparatomie kam. Sie seien angeführt:

1. 28 j. IIp. vor 5 Jahren Sectio wegen Eklampsie, jetzt kreißend. Zange wegen schlechter kindlicher Herztöne. Starke Nachblutung. 1 ccm Hypophysin ohne Erfolg. Auf 1 ccm Ergobasin steht die Blutung prompt. Kontraktion gut. Am nächsten Tag allmählicher Verfall der Kranken, kleiner Puls, vorgewölbter Leib. Laparotomie wegen Verdachts auf Uterusruptur. Der Uterus, faustgroß, war in einer Länge von 10 cm aufgerissen (altes Narbengewebe).

2. 24 j. IIp., vor 2 Jahren Sectio, jetzt Spontanruptur des Uterus. Zange. 1 ccm Neo-Gynergen, nach 2 Minuten erscheint die Placenta. Laparotomie. Der Uterus war stark kontrahiert, in der alten Narbe geplatzt.

In beiden Fällen, also trotz der Ruptur, war der Uterus durch Ergobasin ausgezeichnet kontrahiert.

Bei Nachgeburtsblutungen wurde vor allen Dingen Neo-Gynergen verwendet. Bevor der „Crédé" angewendet wurde, wurde erst noch 1 ccm Basergin i. v. versucht. Unter 20 Fällen konnte 17 mal die Placenta mit Ergobasin i. v. zur Ausstoßung gebracht werden. Danach stand die Blutung sofort. Bei Nachtastungen wurde der Uterus immer gut kontrahiert gefunden.

Das Hauptaugenmerk wurde auf die klassische Indikation des Mutterkorns gerichtet, auf die atonische Nachblutung.

Bei 18 schweren Atonien, also bei einem Blutsverlust von mehr als 1000 gr, wurde das Basergin mit äußerst gutem Erfolg angewendet. Bei 11 dieser schweren Fälle wurde Basergin 1 ccm i. v. gegeben. Es vergingen etwa 10—20 Sekunden bis zum Beginn der starken Uteruskontraktionen.

Um als Schluß meine eigenen Beobachtungen anzuführen, sind jedoch vorher noch einige Bemerkungen nötig. Die Beobachtungen Wirths resultieren aus der Beobachtungszeit von 1 Jahr. Es ist daher selbstverständlich, daß sehr viel Material gesammelt werden konnte. An der Frauenklinik zu Bamberg (Leitung Prof. Dr. Lüttge) stand uns das Ergobasin erst seit Herbst 1936 in Form von Basergin-Tropflösung und Ampullen zur Verfügung. Unser Material ist allerdings zahlenmäßig geringer als das der Frankfurter Frauenklinik, jedoch konnten wir ebenso wie dort ausgezeichnete Erfolge der Ergobasin-Darreichung konstatieren. Wir gingen ebenso wie Wirth vor, indem wir die klinische Prüfung am Wochenbett, bei Atonien und bei Schnittentbindungen vornahmen.

Bei den Wochenbettsfällen handelte es sich im Wesentlichen um mangelhafte Rückbildung des Uterus nach normal verlaufener Geburt und auch bisher ungestörtem Wochenbett. Bisher gaben wir in diesen Fällen 3 × 40 gtt. Tenosin: und nun sollte Ergobasin an seine Stelle treten. Über die Dosierung der Ergobasintropfen bestanden allerdings noch keine genauen Angaben: wir konnten jedoch annehmen, daß sie sich in den Grenzen der Tenosin-Dosierung bewegen würde. Wir gaben daher bei der ersten Subinvolutio 40 Tropfen. Leider wurden wir eines anderen belehrt; denn in der nächsten Minuten bildeten sich derart schmerzhafte Kontraktionen aus, daß die Frau in Tränen ausbrach. Bei dem 2. Fall gaben wir dann 30 Tropfen mit dem Erfolg, daß sich dasselbe Schauspiel wiederholte. Wir reduzierten also die Einzeldosis auf 25 Tropfen. Erst hier konnten wir den ausgezeichneten Erfolg des Ergobasins feststellen, ohne Gefahr laufen zu müssen, schmerzhafte Kontraktionen hervorzurufen. In 13 weiteren Fällen, bei denen wir als Dosis 25 Tropfen Basergin peroral gaben, traten innerhalb 2—12 Minuten gute Uteruskontraktionen auf, die sich nach 3—4 Minuten regelmäßig wiederholten und etwa 40—45 Sekunden dauerten. Bei sämtlichen 13 Fällen wurde der Blutdruck vor und nach der Ergobasin-Darreichung gemessen. Überall konnten wir eine Erhöhung feststellen, die jedoch nur

in 5 Fällen deutlich ausgeprägt war (über 20 mm Hg). In allen anderen überschritt die Erhöhung die 10 mm Hg-Grenze nicht.

In 10 Fällen, bei denen die Subinvolutio mit Lochienstauung und einer Temperatursteigerung von über 38 Grad verbunden war, gaben wir 5 mal je 40 Tropfen und 5 mal je 30 Tropfen. Bei allen Wöchnerinnen zeigte sich am nächsten Tag ein Temperatursturz zur Norm und ein vermehrter Abfluß stinkenden Sekrets. In einem dieser Fälle war am Tage vorher schon Gynergen und Tenosin ohne Erfolg gegeben worden. Der Uterus sämtlicher Wöchnerinnen hatte innerhalb zweier Tage seine entsprechende Größe erreicht.

Das Hauptkontingent unserer Untersuchungen wurde von den Atonien leichteren und mittleren Grades p. p. gestellt. Der Blutverlust betrug bei den 25 Fällen, die wir zur Hand hatten, zwischen 300 und 700 gr. Wir verwendeten hierbei die Basergin-Ampullen zu 1 ccm und spritzten teils intramuskular, teils intravenös. Bei sämtlichen Fällen ließ sich die Blutung innerhalb kürzester Zeit zum Stillstand bringen. Bei intravenöser Applikation zeigte sich der prompte Erfolg innerhalb 10—30 Sekunden, während er bei intramuskulärer Darreichung innerhalb 1 Minute eintrat. Die Kontraktionen dauerten etwa 1 Minute an und wiederholten sich nach 3—4 Minuten. Wir hatten in diesen bisher beschriebenen Fällen nicht einen einzigen Versager, konnten also in der Dosierung besonders bei peroraler Applikation (25—30 gtt.) fast sicher gehen.

Anders ging es uns jedoch bei der ersten Schnittentbindung. Es handelte sich hierbei um eine 34-jährige II-para. 1933 Zangenoperation, jetzt kreißend. Die Geburtswehen dauerten etwa schon 36 Stunden. Zunächst waren gute Wehen vorhanden, die jedoch nach 2 Stunden Klinikaufenthalt einer völligen Atonie des Uterus wichen. Der Kopf des Kindes stand über dem Becken. Da die Frau absolut ein lebendes Kind wollte, wurde der Kaiserschnitt beschlossen. Im Moment der Uterusöffnung wurde Pituglandol injiziert (i. m.). Sodann 1 ccm Basergin. Der Uterus blieb weiter schlaff. Die starke Blutung konnte auch nicht durch weitere Injektionen von Gynergen und Secacornin gestillt werden. Daher Uterusamputation. Zu bemerken ist, daß die Injektionen weitab von der Schnittlinie gemacht wurde, also die Möglichkeit der vorzeitigen Ausschwemmung des Mittels durch den Blutstrom nicht gegeben war. Die Ursache dieses Versagers scheint auf der absoluten Reizunempfindlichkeit des Uterus zu beruhen, die wiederum ihre Ursache in der langen Dauer der

Geburt hatte. Wenn dem nicht so wäre, hätte von den vielen Injektionen doch mindestens eine zum Erfolg führen müssen.

Damit kann über die Wirkung des Ergobasins folgendes zum Ausdruck gebracht werden, daß das Ergobasin in der bisherigen klinischen Anwendungsart ein Therapeutikum darstellt, welches auf den Uterus die gewünschten Wirkungen des Mutterkorns besitzt, und mindestens genau so rasch — wenn nicht rascher — wirkt als das Gynergen. Die perorale Applikation ist gerade die ideale Bedingung, unter der auch die weiteren klinischen Versuche eine wesentliche Erleichterung erfahren.

Zusammenfassung.

Ich gab in der vorliegenden Arbeit eine Darstellung der Geschichte der Mutterkorndroge mit chronologischer Folge der einzelnen Forschungsergebnisse. Es wurde gezeigt, wie anfänglich das Mutterkorn, trotzdem es die Ursache einer der fürchterlichsten Krankheiten war, allmählich durch unermüdliche Forschungsarbeit zu einem unersetzlichen Heilmittel geworden ist. Weiterhin versuchte ich die Irrwege, die man in der Forschung gegangen ist, darzulegen, als man zuerst Alkaloide als wirksame Bestandteile betrachtete, dann Säuren und später wieder Alkaloide fand, bis Dale in seiner grundlegenden pharmakologischen Arbeit endgültig den Weg in Richtung der Alkaloide zeigte. Damit wurde eigentlich erst der Grund der heutigen wissenschaftlichen Erfassung der Mutterkorndroge gelegt. Die Ergebnisse gaben ihm recht, denn die Wirkungen des Mutterkorns sind an die Alkaloide gebunden. Als neuestes Resultat wurden die Untersuchungen Moirs dargelegt, der rein wasserlösliche Alkaloide in der Mutterkorndroge vermutete, und deren Bestätigung durch Stoll, Dudley usw. in der Entdeckung des Ergobasins erfolgte. Als Schluß wurden neben der Pharmakologie und Chemie des neuen Alkaloids die klinischen Versuche mit Ergobasin angereiht. Wie sich die Entdeckungsreihe fortsetzt, muß der Zukunft überlassen bleiben.

Damit bin ich am Schlusse angelangt und an dieser Stelle ist es mir eine besondere Genugtuung, Herrn Professor Dr. W. Lüttge für die Anregung zur Arbeit, und für die Bereitwilligkeit, das neue Präparat in der Frauenklinik Bamberg zu verwenden, zu danken, ebenso den Herren Dr. Oesterlein und Dr. v. Rauffer für die Hilfe in der Auswertung der klinischen Ergebnisse. Ganz besonderen Dank Herrn Prof. Dr. K. Schübel für die freundliche Übernahme des Referates.

Literatur.

Barger: Pharmak. Journal 105, 1920.

Barger und Carr: Chem. News 1906, 94, 89.

Barger und Dale: Biochem. Journal 1907, 2.

Brüning: aus „Chirurgie des vegetativen Nervensystems". op. Beh. der Vago- und Sympathikotonie.

Cloetta: Schweizer Medizinische Wochenschrift 1920, 18.

Dale: Journal of Physiology 34, 1906, Schweizer Med. Wochenschrift 1935, 37.

Dudley und Moir: British Medical Journal 1935, 3871, 520, Science 81, 1935, 559.

Jacobs und Craig: Science, 1935, 82.

Kharasch und Legault: Science 81, 1935, p. 614.

Rothlin: Klinische Wochenschrift, 1922; 46 und 47: 1925, 30; 1933, 1 Münchner Med. Wochenschrift 1937, 9. Wiener Medizinische Wochenschrift 1925. Schweiz. Med. Wochenschrift 1935, 39.

Spiro: Schweizer Med. Wochenschrift 1921, 32.

Spiro und Stoll: Schweizer Med. Wochenschrift, 1921, 23.

Stoll und Burckhardt: Comptes rendus d. s. d. l'Ac. d. Sc. 200, 1680 u. f., Schweizer Med. Wochenschrift 1936, 15.

Stoll: Science, 82, 1935, Verhandlungen der Schweizer naturforschenden Gesellschaft 1920. Schweizer Apothekerzeitung 26 u. 28, 1922. Münchner Med. Wochenschrift 9, 1937.

Thompson: Science 81, 1935, p. 636. Pharmac. Journal 1935, 134, 357.

Tschirsch: Handbuch der Pharmakognosie, I, 1, III, 146, Schweizer Apothekerzeitung 1917, 22, 26.

Lebenslauf.

Am 4. August 1910 wurde ich in Lichtenfels am Main als Sohn des Regierungsvermessungsrates Hans Brütting und dessen Ehefrau Berta, geb. Meixner, geboren. Nach 4 Klassen Volksschule kam ich 1921 zur Realschule Lichtenfels und anschließend Coburg und Bamberg. Die Oberrealschule Bamberg absolvierte ich mit dem Abitur 1930. Ab 1. Mai 1930 bezog ich die Universität München, um Medizin zu studieren. Am 25. Juli 1932 legte ich die ärztliche Vorprüfung und am 20. Dezember 1935 die ärztliche Hauptprüfung, beide in München, ab. Als Medizinalpraktikant war ich 8 Monate an der chirurgischen und 4 Monate an der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Bamberg beschäftigt. Am 29. Dezember 1936 erhielt ich die Approbation.

Brütting, Hermann.